СХІДНО-ЄВРОПЕЙСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

EAST EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

Міжнародний спеціалізований науково-практичний журнал
International Specialized Scientific & Practical Journal

ISSN 2411-5797
№ 4 (10), 2016

Засновники:
Founders

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Ректор, академік НАМН України,
д.мед.н., професор Вороненко Юрій Васильович

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Rector – Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Professor Yuriy V. Voronenko

Громадська організація
«Всеукраїнська асоціація по неврології та рефлексотерапії»
Голова, д.мед.н., професор Свиридова Наталя Костянтинівна

Ukrainian Association of Neurology and Reflexology
Chief – Professor Natalia K. Svyrydova

Матеріали публікуються мовою оригіналу.

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 21169-10969Р
видане Державною реєстраційною службою України 13.02.2015 р.

Журнал включено до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт
(Наказ №1021 від 07.10.2015 МОН України)

Рекомендовано до видання вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, протокол № 6 вд 15.06.2016 р.

Адреса редакції:
04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
Тел. +38 (099) 285-89-08
E-mail: in@nevrology.world

Друк:
Товариство з обмеженою відповідальністю «1 Дизайн»
Україна, 04073, місто Київ, проспект Московський 11, офіс 205, будинок 4, офіс 23. Свідоцтво про внесення в Державний реєстр № 37726294 від 06.06.2011 року. http://1Design.ua
Формат: 210х297мм. Офсетний друк. Тираж 1000 прим.

Головний редактор
Editor-in-Chief
Свиридова Наталя Костянтинівна
Natalia K. Svyrydova

Редакційна колегія
Editorial Board

Голова редакційної колегії
Head of the Editorial Board
Вороненко Ю.В.
Yuriy V. Voronenko

Члени редакційної колегії
Members of the Editorial Board

Боброва В.І. (м. Київ, Україна)
Барна О.М. (м. Київ, Україна)
Вернер О.М. (м. Київ, Україна)
Волошина Н.П. (м. Харків, Україна)
Воронков Л.Г. (м. Київ, Україна)
Гриб В.А. (м. Івано-Франківськ, Україна)
Губенко В.П. (м. Київ, Україна)
Демченко В.А. (м. Київ, Україна)
Литвиненко Н.В. (м. Полтава, Україна)
Паєнок А.В. (м. Львів, Україна)
Педаченко Ю.Є. (м. Київ, Україна)
Пономаренко Ю.В. (м. Київ, Україна)
Слободін Т.М. (м. Київ, Україна)
Соколова Л.І. (м. Київ, Україна)
Сон А.С. (м. Одеса, Україна)
Труфанов Є. О. (м. Київ, Україна)
Трінус К.Ф. (м. Київ, Україна)
Чуприна Г.М. (м. Київ, Україна)
Шекера О.Г. (м. Київ, Україна)

Редакційна рада
Editorial Council

Вдовиченко Ю.П. (м. Київ, Україна)
Волошин П.В. (м. Харків, Україна)
Головченко Ю.І. (м. Київ, Україна)
Дзяк Г.В. (м. Дніпропетровськ, Україна)
Косаківський А.Л. (Київ, Україна)
Ніколаєв В.Г. (м. Київ, Україна)
Педаченко Є.Г. (м. Київ, Україна)
Ben Burton (Great Yarmouth, UK)
Gordon Plant (London, UK)
Oksana Suchowersky (Edmonton, AB, Canada)
Stan Fisher (Houston, Texas, USA)

Відповідальний секретар
Executive Secretary
Бондаренко Ганна Сергіївна
Anna S. Bondarenko
тел./phone: +38(044) 483-17-56
тел./phone: +38(099)285-89-08
e-mail: in@nevrology.world

Забороняється використання будь-яких матеріалів, включаючи статті та фотографії, без письмової згоди видавця. Авторські права захищено національним законодавством та міжнародними угодами. Думка авторів публікацій може не збігатися з точкою зору видавця. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або часткового статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.
© «East european journal of neurology». Видавець не несе відповідальності за зміст і достовірність реклами.

Зміст Лекції Огляди Новини

4 Розсіяний склероз: підходи до лікування в історичному аспекті (клінічна лекція, продовження)
Чуприна Г.М., Свиридова Н.К., Труфанов Є.О., Ханенко Н.В., Чередніченко Т.В., Микитей О.М., Андрущенко О.А.

11 Сирінгомієлія: патогенез, клініка, діагностика, лікування (клінічна лекція)
Ханенко Н.В., Парнікоза Т.П., Сулік Р.В., Середа В.Г., Дригант Л.П., Чередніченко Т.В., Свистун В.Ю., Хоменко Т.В.

17 Журнальный Неврологический Клуб.
Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение
Труфанов Е.А., Свиридова Н.К., Парникоза Т.П., Довгий И.Л., Чуприна Г.Н., Сулик Р.В.,Середа В.Г., Ханенко Н.В., Чередниченко Т.В., Микитей О.Н., Кравчук Н.А., Ингула Н.И., Федаш-Кирсанов А.А., Кучеева И.С., Свистун В.Ю.

20 Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування болю в спині
Петренко М.С., Свиридова Н.К., Парнікоза Т.П., Довгій І.Л., Сулік Р.В., Ханенко Н.В., Інгула Н.О., Свистун В.Ю.

24 Вплив трофіну на рецепторні структури внутрішнього вуха морських свинок
Тімен Г.Е., Голод О.М., Руденька К.Л.

30 Стан системи глутатіону у гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку
Демченко А.В.

37 Особливості взаємовідносин між артеріальним тиском та судинноруховою функцією ендотелію у осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку
Тріщинська М.А., Головченко Ю.І., Рябіченко Т.М., Ключнікова О.А., Бельська І.В., Курочкін І.В.

42 Індекс коморбідності у хворих з хронічною серцевою недостатністю та хронічною ішемією мозку при наявності вегетативної дисфункції
Кравчук Н.О.

47 Особливості перебігу і підходів до лікування розладів функцій тазових органів у хворих з множинним склерозом за умов коморбідності
Чуприна Г.М., Свиридова Н.К., Парнікоза Т.П., Галуша А.І., Попов О.В.

52 Альтернативные анальгетики: возможности витаминов группы В
Свиридова Н.К.,

59 Нейропротекторные свойства аргинина: доказательность 2016 года
Свиридова Н.К.,

Contents Lectures Reviews News

4 Multiple sclerosis: treatment approaches in a historical perspective (clinical lecture, continued)
Chupryna G., Svyrydova N., Trufanov Y., Khanenko N., Cherednichenko T., Mykytei O., Andruschenko O.

11 Syringomyelia: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment (clinical lecture)
Khanenko N., Parnikosa T., Sulik R., Sereda V., Drigant L., Cherednichenko T., Svystun V., Khomenko T.

17 Journal club.
Cerebrovascular diseases: morbidity, mortality, risk factors, diagnostics and treatment
Trufanov Y., Svyrydova N., Parnikoza T., Dovgiy I., Chupryna G., Sulik R., Sereda V., Khanenko N., Cherednichenko T., Mykytei O., Kravchuk N., Ingula N., Fedash-Kirsanov A., Kucheieva I. , Svystun V.

20 Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of back pain
Petrenko N., Svyrydova N., Parnikoza T., Dovgiy I., Sulik R., Khanenko N., Ingula N., Svystun V.

24 The impact of trofin in receptor structures on the inner ear of guinea pigs
Timen G., Golod A., Rudenka K.

30 Glutathione system state in a hemolysate of erythrocytes among the patients
with chronic cerebral ischemia
Demchenko A.

37 Features of the relationship between blood pressure and endothelial vasomotor function of the initial manifestations of chronic brain ischemia patients
Treschinskaya M.A., Golovchenko Y.I., Ryabichenko T.M., Klyuchnikova O.A., Belska I.V., Kurochkin I.V.

42 The index of comorbidity in patients with chronic heart failure and chronic ischemia in the presence of autonomic dysfunction
Kravchuk N.

47 The course and approach to the treatment of pelvic organs disorders in patients with multiple sclerosis in the comorbidity
Chupryna G., Svyrydova N., Parnikoza T., Galusha A., Popov A.

52 Alternative analgesics: the possibility of B vitamins
Svyrydova N.

59 Neuroprotective properties of arginine: conclusiveness 2016
Svyrydova N.

УДК: 616.832-004.2-06

Розсіяний склероз: підходи до лікування в історичному аспекті (клінічна лекція, продовження)

■ **Чуприна Г.М.**
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ **Свиридова Н.К.**
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ **Труфанов Є.О.**
д.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ **Ханенко Н.В.**
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ **Чередніченко Т.В.**
к.мед.н., асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ **Микитей О.М.**
асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

■ **Андрущенко О.А.**
лікар-невролог відділення «Неврологія судинної патології»
КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Резюме
Аналітичний погляд на організм людини, його фізіологію і патологію, способи лікування, формувався під впливом чисельних багатовікових спостережень за перебігом захворювань, коли відмічалися не той чи інший окремі симптоми, а групи споріднених за походженням, спільними рисами і паралелізмом перебігу симптомів, під впливом лікування і його ефектів, під впливом розтинів, коли вивчалися вага, консистенція, колір уражених органів, зв'язки між певною патологією і комплексом уражених органів і тканин. Так формувалася синдромальна діагностика розсіяного склерозу, де кожен синдром відображав загальні, субстанціональні і місцеві порушення, мав характерні діагностичні ознаки. На основі такого багатогранного вивчення хворого встановлювався синдромальний діагноз і відповідний підхід до лікування, скерований на відновлення загального балансу захисних сил організму.

Ключові слова: фізіологія і патологія, діагностика розсіяного склерозу, лікування розсіяного склерозу.

«Розсіяний склероз часто є однією з найскладніших проблем в клінічній медицині». Jean-Martin Charcot, 1894.

Найбільш ранні підходи до лікування розсіяного склерозу (РС)

Насамперед, слід зауважити, що починаючи з античних часів до XVIII-го століття включно не було необхідності, а також і значних спроб, класифікувати конкретне захворювання, крім як в загальних категоріях (таких, як лихоманка, параліч, водянка подагра). З часів Гіппократа – тобто, від 500 до н.е. і до середини XVIII-го століття загальна концепція здоров'я полягала у вірному змішуванні чотирьох гуморів (кров, флегма, жовта жовч, чорна жовч) і підтримуванні балансу щодо їх впливів на організм у цілому і на окремі його частини і функції. Так, вплив крові асоціювався з дією тепла і вологи, флегми – холоду і вологи, жовтої жовчі – сухості і тепла, чорної жовчі – холоду і сухості. Тому підхід до лікування будь-якого пацієнта з хронічним неврологічним захворюванням полягав, насамперед, у відновленні і підтримання балансу основних енергоутворюючих субстанцій організму (чотирьох гуморів). Римський лікар грецького походження Клавдій Гален (129-200 н.е.), поєднав у своїх погля-

дах пов'язану з Гіппократом концепцію «Чотирьох гуморів» з більш ранньою концепцією Емпедокла з Акраганта «Чотирьох елементів» (земля, повітря, вогонь, вода), які повинні бути взаємозв'язані і знаходитись в рівновазі для утворення загального базису нормального функціонування організму [1, 3].

Слід зазначити, що подібна концепція в традиційній китайській медицині (ТКМ) панувала впродовж останніх шести тисячоліть: діагностика та лікування захворювань базувалась в ТКМ на системному підході, в основі якого лежить уявлення про структуру Всесвіту (макрокосмосу) і людини, що відображає в собі цю структуру (мікрокосмосу). Організм людини вважався таким, що містить в собі всі елементи Всесвіту, відображає в своїх структурних і функціональних особливостях статичні і динамічні особливості Всесвіту. Згідно з цими поглядами (концепції ІНЬ-ЯН та У-СІН) були сформовані уявлення про будову та функціонуваня організму, яким притаманний багаторівневий системний характер.

Перший рівень, це поділ (до певної міри умовний) частин тіла та внутрішніх органів, а також функцій, на категорії ЯН та ІНЬ (головні структурно-функціональні субстанції організму), які мають чіткі характеристики, відрізняються за певними ознаками, знаходяться у опортуністичних стосунках, але, водночас, функціонують як єдиний комплекс. Уявлення про здоров'я, як про процес динамічної рівноваги ІНЬ –ЯН є основоположною концепцією ТКМ. Відповідно, поняття «хвороба» трактується як порушення цього процесу. Боротьба з хворобою зводиться до відновлення динамічної рівноваги ІНЬ-ЯН, тобто підтримки «слабкої» субстанції і «ослаблення» «патологічно надмірної».

Другий рівень, це багатогранні системи співвідношень у циклі У-СІН (п'ять першоелементів), який передбачає структурну і динамічну спорідненість певного першоелементу і певних органів, тканин, емоцій, темпераментів, звуків, смаків, природних стихій (останні можуть стати причиною хвороби за умов їх раптового, надмірного впливу та ослаблення захисних сил організму — тобто, стати «патогенним чинником»).

Такий аналітичний погляд на організм людини, його фізіологію і патологію, способи лікування, формувався під впливом чисельних багатовікових спостережень за перебігом захворювань, коли відмічалися не той чи інший окремі симптоми, а групи споріднених за походженням, спільними рисами і паралелізмом перебігу симптомів, під впливом лікування і його ефектів, під впливом розтинів, коли вивчалися вага, консистенція, колір уражених органів, зв'язки між певною патологією і комплексом уражених органів і тканин. Так формувалася синдромальна діагностика, де кожен синдром відображав загальні, субстанціональні і місцеві порушення, мав характерні діагностичні ознаки (походження, симптоми, особливості перебігу). На основі такого багатогранного вивчення хворого встановлювався синдромальний діагноз і відповідний підхід до лікування, скерований на відновлення загального балансу захисних сил організму[2, 3].

З огляду на багатовіковий досвід ТКМ, т.з. «механістичні» теорії Гофмана, Бургаве Калена 18-го століття не здаються нам такими вже недолугими: навпаки, вони сприяли формуванню ідей про існування динамічного балансу між нервовою системою і системою кровообігу з можливістю порушення і відновлення рівноваги між ними. Порушення рівноваги могло привести як до гіперзбудження системи, що слід лікувати «заспокійливими» лікарськими засобами та фізичними методами (заспокоювати систему), так і до зниження енергії в системі, що вимагає стимуляторів, тоніків, застосування електрики та інших «збуджувальних» фізичних методів. У 1770 році Джон Браун з Единбурга охарактеризував явища гіперзбудливості як «стенічні» розлади, тоді як знижену збудливість - як астенічні.

Вищевказані медичні концепції були актуальні, коли перші відомі пацієнти з прогресуючими неврологічними розладами Маргарет Девіс, Генріх Гейне, і Август Д'Есте (яким ретроспективно завдяки Шарко було встановлено РС) проходили курси лікування з використанням гальванічної і фарадичної стимуляції, холодного обгартовування у вологі простирадла або прицільного обливання струменем льодяної води.

Лікування РС в середині XIX-го століття полягало у застосуванні частини загальних методів, що використовувались для лікування будь-якого гострого або хронічного неврологічного захворювання: кровопускання, терапія лихоманкою, блювотні засоби, прикладання п'явок до скронь, лініменти, спа-води, ліки, які містили ртуть, срібло, миш'як, залізо, сурму, хінін. Місцеве лікування також здійснювалось шляхом енергійного розтирання паралізованих кінцівок за допомогою стимулюючих мазей, їх стимуляція за допомогою електрики, методу припалювання ТКМ (про деякий позитивний ефект якого в плані призупинення прогресування хвороби повідомляв навіть Ж. Крювельє) по точкам акупунктури кінцівок та паравертебрально, з утворенням пухирців від опіків.

Підходи до лікування РС кінця XIX - початку XX століття

До відкриття Ж.М. Шарко і його школи щодо природи РС і найбільш важливих рис його перебігу, в світі було мало відомо про причини РС (вогнища демієлінізації в ЦНС), його ремісій і нових загострень, прогресування, а без розуміння цих фундаментальних рис РС було важко намітити стратегічні підходи в терапії захворювання. Але, навіть після прориву в розумінні природи РС, зробленого Шарко

в 1868 р., не відбулося відповідних змін в його терапії, і впродовж майже цілого століття лікування РС залишалось відносно незмінним: з'єднання срібла, миш'яку, хінін, стрихнін, йодид калію, всі види протисифілітичного лікування були частиною терапевтичного підходу до РС.

Сам Ж.М. Шарко не був вельми вражений будь-яким методом щодо лікування РС, наголошуючи в своїй лекції , коли він підходив до обговорення терапії РС, що час, коли б він міг затримати лікарів надовго в цій частині лекції, ще не настав. Серед фізичних методів лікування Шарко віддавав перевагу електричній терапії і застосуванню підвісних пристроїв при атаксіях, серед медикаментів - фосфорній олії, йодиду фосфетіламіну, беладоні, калабарським бобам (фізостігмін) [3, 4].

В Англії, на початку 1870-х років, Вільям Моксон для своїх пацієнтів з РС рекомендував лікування, що включало кровопускання, охолодження губками, гальванічну або фарадичну стимуляцію, препарати заліза, стрихнін, беладону, йодистий калій, миш'як, блювотний корінь, нітрат срібла, атропін, ріжки, хінін, а також дієту, багату м'ясом.

Учень Шарко П'єр Марі в 1880-х роках приділяв важливу роль інфекції в ґенезі РС і, у зв'язку з цим, рекомендував хворим такі препарати, як йодид калію або натрію, або ртуть. У 1885 р. А.В. Арнольд рекомендував великі дози наркотиків (морфін, кодеїн, опіум, марихуана) для лікування симптомів РС в поєднанні з йодистим калієм, стрихніном, нітратом срібла і риб'ячим жиром, а також морським купанням і електрикою. У 1893 році сер Вільям Гауерс рекомендував для лікування РС нервові тоніки, такі як миш'як, нітрат срібла, хінін; гідротерапію, електрику, підтримання загального стану здоров'я, заборону всіх пригнічувальних впливів і запобігання вагітності.

У 1898 році У.Е. Бівор вважав, що занепокоєння і перевтома можуть призвести до РС, тому його терапія включала відпочинок і запобігання занепокоєнню, психічній і фізичній втомі, обмеження у вживанні вина, сексуальних надмірностей; переважне застосування нервових тоніків, препаратів стрихніну, хініну, заліза, миш'яку, масла печінки тріски.

Популярним в наукових працях щодо РС кінця XIX-го - початку XX-го століття було порівняння РС з сифілісом: не зважаючи на те, що Шарко, Марі, Гауерс, Бівор та інші чітко відокремили РС від сифілісу, будь-яка нова терапія сифілісу (наприклад, сальварсан у 1910 р.) швидко запозичувалась для лікування РС. Навіть ті методи лікування, які зазвичай посилювали симптоми РС (різні методи «терапії лихоманкою», в/в введення тифоїдних вакцин, в/м ін'єкції молока) широко застосовувались, незважаючи на негативні результати, аж до 40-х років XX століття.

Приблизно в той же час Опенгейм твердо стояв на позиціях того, що причиною РС був токсин (свинець, мідь, або цинк) у поєднанні з невідомим чинником, проте він не запропонував жодної специфічної терапії, щоб зменшити або нейтралізувати цей токсичний плив, і його рекомендації щодо лікування РС були схожі на інші: срібла і калію йодид, м'який гальванічний струм до задньої частини голови, лікувальні ванни, п'явки.

Новим підходом до лікування РС періоду 1910-1925 рр. стала рентгенівська променева терапія хребта, хоча в подальшому вона виявилась недостатньо ефективною і не набула значного поширення.

Підходи до лікування РС у 20-х - 40-х роках XX століття

Починаючи з 20-х років з'явились поодинокі застереження щодо застосування у хворих РС протисифілітичної терапії і була відхилена теорія Оппенгейма щодо токсичного походження РС і позитивної ролі детоксикації. Сакс і Фрідман рекомендували хворим з РС уникати екстремальних температур, препаратів йодидів, срібла, ртуті, фарадичної стимуляції. Пацієнткам з РС рекомендували уникати вагітності, важкої фізичної праці. З метою купірування тремору застосовували веронал і гіосцін, для лікування закрепу застосовували клізми, а у разі нетримання сечі – настоянку беладони. Найпопулярнішим лікування вважалися миш'як (перорально, парентерально), какоділат соди, нуклеїнат натрію.

Дуглас Мак Альпіп у 1925 р. рекомендував у якості медикаментозної терапії миш'як, ртуть, йодиди, настоянку беладони (нетримання сечі і болючі м'язові спазми), гарячі ванни, бромід натрію перед сном, а у якості специфічної терапії РС– протисифілітичну терапію. У 1926 році Фішер рекомендував з метою профілактики сечостатевих розладів у хворих з РС фосфат натрію і уротропін.

Інфекційний чинник продовжує залишатися основним у провокації загострень РС, тому пацієнтам з РС у 1920-30-тих роках зазвичай рекомендується профілактична санація ротової порожнини, видалення мигдалин, аденоїдів і зубів. Рассел Брейн у 1930-32 рр. рекомендує для лікування РС такі методи: малярійну терапію, тифоїдні, стафілококові вакцини, молоко в/м, сальварсан, миш'як, в/в колоїдне срібло, сурму, саліцилат натрію; в/м уротропін, хінін, ртуть, нуклеїнат натрію, діатермію та рентгенівське опромінення.

Першу спробу системно оцінити різні засоби для лікування РС зробив у 1935-36 рр. Брікнер, прийшовши до висновку, щодо доцільності комплексної оцінки ефектів лікування, перебігу РС, прогресування суб'єктивних і об'єктивних ознак РС під час терапії, появи нових симптомів і ознак захворю-

вання. Він запропонував для оцінки стану пацієнта з РС проводити ретельне обстеження щороку і стежити за кожним пацієнтом протягом п'яти років. У якості специфічної терапії РС він рекомендував хінін [3].

У 30-тих роках Т. Патмен повідомив про судинні зміни в зоні бляшки і розглядав тромбоз мікросудин у якості причини РС. Спочатку він запропонував психотерапію, як підхід до лікування РС, але пізніше відмовився від цього і рекомендував використання антикоагулянтів (варфарину), підтримуючи ідею судинного ураження, яке формувало бляшки при РС. Інші теоретичні основи для застосування антикоагулянтів при РС запропонували Лесний і Полачек з Чехословаччини, які постулювали: РС рідко зустрічається у жовтої раси (монголи не хворіють на РС в Європі, тоді як білі можуть захворіти на РС в Китаї), показники згортання крові нижче у китайців, тоді як рівень протромбіну збільшується у хворих з РС. Таким чином, антикоагулянти були впроваджені у якості нового підходу до лікування РС. Хоча антикоагулянти і досі використовуються при РС, їх застосування обмежує непереконливий результат і можливість побічних ефектів. У 1949 році Шейнкер запропонував іншу судинну теорію РС з відповідним терапевтичним підходом: ураження РС можуть бути пов'язані з судинним паралічем, тому для лікування доцільно застосовувати кофеїн, ефедрин, алкоголь, екстракт надниркових залоз.

Підходи до лікування РС у 50-х - 60-х роках XX століття

До 50-х років терапія РС фактично мало змінилась від кінця XIX століття: деякі популярні ліки і підходи до лікування просто були замінені іншими. Рекомендували контроль над стресом, запобігання вагітності і обмеження фізичного навантаження, а також стос ліків, які, знову ж таки, включали йодистий калій, миш'як, стрихнін, ртуть, нітрат срібла, хінін, риб'ячий жир, вітаміни і тоніки; фізичні методи лікування включали водолікування, масаж, верхову їзду.

Джордж Шумахер у 1950 р. поставив питання підготовки підґрунтя щодо сучасного розуміння патофізіології і терапії РС. Шумахер підкреслив важливість РС з медичної і соціальної точки зору і показав, що РС не є вироком для хворого з точки зору прогнозу або тривалості життя. Він виділив клінічні ознаки захворювання, необхідні для діагностики, які у 1965 р. будуть кодифіковані в «критерії Шумахера». Шумахер розумів, що в той час не існувало задовільної терапії РС, і тому оцінка будь-якої майбутньої терапії РС повинна базуватись на здатності ефективно купірувати загострення РС, запобігати новим загостренням і прогресуванню. Важливим для запобігання прогресування РС, як вважав Шумахер, є уникання вагітності і інфекцій. Він вважав також, що при РС можна було б цілком обійтись без такого лікування, як-то: миш'як, гарячкова терапія, вакцини і сироватки, автогемотерапія, лецитін, рентгенівська терапія, симпатектомія, беладона, ендокринна терапія, пеніцилін [2, 4].

На початку 50-х років збільшується ентузіазм щодо використання ін'єкційних препаратів (зокрема, вітамінів) при введенні їх безпосередньо в інтратекальний простір, що теоретично виправдано доставкою ліків безпосередньо в ЦНС і збільшенням ефективності лікування хворих з РС. Взагалі, частота використання вітамінів при РС (різними шляхами) в ті роки різко зросла, тим більше, що вітаміни були легко доступні і недорогі.

До середини 50-х років, Мак Альпін рекомендує для хворих РС відпочинок і реабілітацію в санаторних умовах терміном від трьох до шести місяців. Б.Т. Хортон для лікування 102 хворих з РС застосував «гістамінну терапію» з щоденним в/в введенням гістаміну: критерії поліпшення стану хворих були нечіткими, проте ця терапія широко використовувалась тривалий час (у рамках «судинної» теорії РС). Абрамсон пропонує вводити гістамін шляхом йонофорезу, з поліпшенням в 11 випадках у хворих з РС. Х. Джонс запропонував великі дози гістаміну для лікування РС: в якості профілактики загострень і прогресування захворювання (підставою була теорія про РС як про алергічний розлад) з метою десенсибілізації.

Підходи до лікування РС починаючи з 70-х років XX століття

У 70-тих роках розпочалась ера численних клінічних випробувань щодо РС, які були запозичені з розробок методики лікування раку і ревматологічних захворювань. У 1974 році Національна консультативна комісія з РС (США) розділила клінічні випробування на попередні, пілотні і повномасштабні, а в 1977 р. Департамент охорони здоров'я США розділив клінічні випробування при РС на чотири фази.

Застосування кортикостероїдної терапії для лікування РС

Перші позитивні результати кортикостероїдної терапії у хворих з РС датовані ще 1912 р., коли Д.Бері при введенні екстракту надниркових залоз спостерігав покращення у декількох пацієнтів. У 1930-1940 рр. кортикостероїди успішно застосовувались в ревматології, для лікування ревматоїдного артриту. Кортизон мав репутацію «чудо-препарату» і в лікуванні РС в 1960-1970 рр., незважаючи на те, що результати більшості клінічних досліджень щодо його ефекту при РС були негативними. Оральні кортикостероїди були детально вивчені в клінічних випробуваннях починаючи з 1960 року без переконливих позитивних результататів при РС: зокрема, Г. Міллером був зроблений висновок, що оральний

преднізолон в дозі 15 мг в день протягом 8 місяців, потім по 10 мг в день протягом 10 місяців був неефективним для лікування РС [5,6].

АКТГ широко використовувався для лікування загострень РС, базуючись на даних Л. Александера (1961), Г.Міллера (1966) та інших дослідників. Хоча АКТГ міг бути ефективним для лікування загострень РС, Г.Міллер відмічав його неспроможність в зниженні кількості рецидивів при використанні протягом тривалого періоду. Незважаючи на непереконливі результати ефективності АКТГ при РС, цей препарат був стандартом лікування загострень РС аж до середини 80-х років, коли він був замінений більшістю неврологів світу високою дозою в/в метілпреднізолону впродовж декількох днів («пульс-терапія», запозичена з позитивного досвіду лікування ревматоїдного артриту). Ця терапія зробила певний вплив на зниження, в першу чергу, гострофазових імунологічних показників запалення (пригнічення синтезу олігоклональних груп імуноглобулінів G з мінімальними побічними ефектами).

Дев'ятнадцять клінічних випробувань, проведених за останні 50 років у хворих з РС з ретробульбарним невритом зорового нерву, що отримували оральні кортикостероїди, у підсумку продемонстрували скромний позитивний результат, про що було зроблено загальний висновок у 2000 році: у разі ретробульбарного неврита зорового нерва лікування за допомогою преднізолону в дозі 1 мг/кг не викликає очевидного ефекту, тоді як більш високі дози можуть прискорити відновлення, але в кінцевому підсумку на гостроту зору не впливають. Тим не менш, існують прихильники лікування оральними кортикостероїдами, які стверджують, що для досягнення позитивного результату лікування їх добові дози повинні бути еквівалентними в/в терапії. Зараз кортикостероїди (пульс-терапія) залишаються стандартом лікування серйозних загострень РС, їх використання є, до певної міри, безпечною процедурою, але існують часті побічні ефекти, такі як психоемоційні порушення і безсоння, і залишається невеликий, але серйозний ризик асептичного некрозу тазостегнового суглоба [7, 8].

Застосування плазмаферезу для лікування РС

Впровадження плазмаферезу при РС почалось з 1980 року і базувалось на гіпотезі про те, що плазма може містити білки або інші речовини, що ініціюють запалення і утворення вогнищ демієлінізації. Нещодавно проведений мета-аналіз шести клінічних досліджень продемонстрував достовірний результат зниження ймовірності прогресування РС. Плазмаферез є складним видом лікування, що приводить до деяких ускладнень (наприклад, безсоння та психоемоційне збудження); він погано підходить для тривалої терапії поширеного хронічного захворювання. Недавні дослідження, проведені Weinshenker запропонували визначити більш конкретні показання для його проведення при РС, коли найбільш ймовірно очікуються позитивні ефекти: плазмаферез може бути більш ефективним для тих хворих з РС, у кого спостерігаються важкі загострення, і тих, хто інтактний до проведення терапії кортикостероїдами.

Застосування імуносупресивної терапії для лікування РС

РС є імунологічно опосередкованим захворюванням, і щоб спробувати поліпшити стан пацієнтів з важкими формами перебігу, видається логічним використати препарати, які мають здатність пригнічувати функцію імунної системи. Але, як виявляється, теперішні знання щодо тонкощів порушень імунної функції недосконалі, як і знання про багатогранні ефекти препаратів, тому спроби їх застосування обов'язково будуть носити емпіричний характер. Імунодепресанти у хворих з РС застосовуються з 60-х років минулого століття. Початкові результати щодо їх застосування при РС були обнадійливими, але невдовзі ентузіазм дещо згас. Імунодепресивним ефектом при РС володіють препарати азатіоприн, циклофосфамід циклоспорин, сульфінпіразон, метотрексат, мітоксантрон, кладрібін; методи - опромінення лімфоїдної тканини, плазмафарез, вірогідно - автологічна трансплантації кісткового мозку. Незважаючи на те, азатіоприн досі широко використовується в Європі, більшість імунодепресантів зникли з клінічної сцени через відсутність ефекту, або граничний ефект в умовах серйозної побічної дії. Інші, такі як циклофосфамід і плазмаферез, є «резервом» для швидко прогресуючих випадків РС або важких загострень хвороби [1, 3,6,7,9].

Застосування трансплантації стовбурових клітин для лікування РС

Трансплантація стовбурових клітин крові є одним з найбільш важливих медичних досягнень сучасності. Зараз щороку здійснюється близько 35 000 трансплантацій і їх число буде продовжувати рости, оскільки процес стає більш ефективним та безпечним. Приблизно два десятиліття тому було зроблено відкриття стосовно того, що стовбурові клітини містяться в ЦНС, що стимулювало проведення експериментальних досліджень, які продемонстрували процес міграції стовбурових клітин при введенні експериментальним тваринам (мишам) з генетичним розладом мієліну. Тому, дослідження по прямій трансплантації стовбурових клітин для олігодендроцитів в головний і спинний мозок є дуже перспективними. Інший лікувальний підхід полягає у використанні автологічної трансплантації стовбурових клітин, з метою створення «нової» імунної системи в аспекті виліковування РС: тобто, якщо при РС основна проблема знаходиться в імунній системі, то чи не буде доцільним її замінити?

Дослідження в цьому напрямку щодо РС ведуться в багатьох клінічних центрах світу і є перспективи отримання швидкого результату.

Рассеянный склероз: подходы к лечению в историческом аспекте (клиническая лекция, продолжение)

Чуприна Г.Н.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Свиридова Н.К.
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Труфанов Е.А.
д.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Ханенко Н.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Чередниченко Т.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Микитей О.Н.
ассистент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Андрущенко О.А.
врач-невролог отделения «Неврология сосудистой патологии»
КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница»

Резюме
Аналитический взгляд на организм человека, его физиологию и патологию, способы лечения, так формировался под влиянием многочисленных многовековых наблюдений за ходом заболеваний, когда отмечались не тот или иной отдельные симптомы, а группы родственных по происхождению, с общими чертами и параллелизмом течения симптомов, под влиянием лечения и его эффектов, когда изучались вес, консистенция, цвет пораженных органов, связи между определенной патологией и комплексом пораженных органов и тканей. Так формировалась синдромальная диагностика рассеянного склероза, где каждый синдром отражал общие, субстанциональный и местные нарушения, имел характерные диагностические признаки. На основе такого многогранного изучения больного устанавливался синдромальный диагноз и соответствующий подход к лечению, направленный на восстановление общего баланса защитных сил организма.

Ключевые слова: физиология и патология, диагностика рассеянного склероза, лечение рассеянного склероза.

Multiple sclerosis: treatment approaches in a historical perspective (clinical lecture, continued)

Chupryna G.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Svyrydova N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Trufanov Y.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Khanenko N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Cherednichenko T.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Mykytei O.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Andruschenko O.
Neurologist, Kyiv Regional Hospital

Summary
Analytical view of the human organism, its physiology and pathology, treatment methods, formed under the influence of many centuries of observing the progress of the disease, when there was not this or that individual symptoms and groups related by birth, with common features and parallel flow of symptoms, under the influence of treatment and its effects have been studied as weight, texture, color, damaged organs, the link between a specific and complex pathology of affected organs and tissues. Thus was formed syndromal diagnosis of multiple sclerosis, where each syndrome reflects the general, substantiality and local disturbances, had characteristic diagnostic features. On the basis of this multi-faceted study of the patient was placed syndromic diagnosis and the appropriate treatment approach, aimed at restoring the overall

balance of the body's defenses.

Key words: physiology and pathology, diagnosis of multiple sclerosis, multiple sclerosis treatment.

Література:

1. Alexander L, Cass LJ. The present status of ACTH therapy in multiple sclerosis// Ann Intern Med. -1963;58:454-471.
2. Committee on Multiple Sclerosis: Current status and Strategies for the future//Janet E. Joy and Richard B. Johnston, Jr., Editors.- Washington:National Academy Press, 2001.- 457 p.
3. Handbook of multiple sclerosis //Tird edition, edited by S.D. Cook.- Basel: Marcel Dekker AG, 2001.- 702 p.
4. Johnson KP. The historical development of interferons as multiple sclerosis therapies// J Mol Med.- 1997;75(2):89-94.
5. Miller H.G, Newell D.J, Ridley A. Multiple sclerosis: trials of maintenance treatment with prednisolone and soluble aspirin// Lancet. 1961;1:127-129.
6. Murray T. J. Multiple sclerosis: the history of a disease// Murray T. J.- New York:Demos, 2005.- 248 c.
7. Rudick RA, Cookfair DL. Conduct of a clinical trial in multiple sclerosis. In: Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenic Basis// Cedric S, Raine HF, McFarlane WW, eds. Tourtellotte. London: Chapman and Hall- 1997:341-353.
8. Vanuakes EC, Pineda AA, Weinshenker BG. Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis// J Clin Apheresis.- 1995;10:163-170.
9. Weinshenker BG. Therapeutic plasma exchange. In: Rudick RA, Goodkin DG, eds. //Multiple Sclerosis Therapeutics. London: Martin Dunitz.- 1999:323-333.

УДК 616.832—007.235—036.865.

Сирінгомієлія: патогенез, клініка, діагностика, лікування (клінічна лекція)

Ханенко Н.В.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Парнікоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Сулік Р.В.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Середа В.Г.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Дригант Л.П.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Чередніченко Т.В.
к.мед.н., асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Свистун В.Ю.
клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Хоменко Т.В.
лікар-невролог відділення «Ранньої реабілітації з інтенсивною терапією»
КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Резюме
В даній статті висвітлені сучасні уявлення про етіопатогенез сирінгомієлії, її класифікацію, описані особливості клінічного перебігу в залежності від форми захворювання, диференційний діагноз. Автори звертають увагу на сучасні підходи до терапії сирінгомієлії, описано прогноз захворювання, торкаються питань експертизи працездатності.

Ключові слова: сирінгомієлія, сирінгобульбія, класифікація сирінгомієлії, терапія.

Сирінгомієлія – це хронічне дегенеративне захворювання, яке характеризується наявністю проліферації гліїі і формуванням порожнин, переважно в спинному мозку, а нерідко і в довгастому. Вперше термін «сирінгомієлія» був запропонований французьким вченим Олів'єром у 1824 році (syrinx – трубка, порожнина (грец.)). Не дивлячись на досить тривалий період у вивченні цієї патології, перед лікарями інколи виникають запитання щодо генезу захворювання (первинна чи вторинна), постановки клінічного діагнозу при атипових клінічних формах, тактики лікування. Тому вважаємо за доцільне узагальнити інформацію щодо сирінгомієлії в даній статті.

Етіопатогенез

На сьогоднішній день немає чітких формулювань етіології та патогенезу сирінгомієлії, тому розрізняють два види сирінгомієлії, а відповідно і два механізми їх формування: не сполучена з IV шлуночком та сполучена з IV шлуночком, тобто гідромієлія.

Коли мова йде про перший варіант сирінгомієлії, то її утотожнюють із симптоматичною, зокрема, коли вона виникає внаслідок травм спинного мозку, арахноїдитів, менінгітів, гриж міжхребцевих дисків, наслідків інтрадуральної спінальної анестезії. В основі виникнення гідромієлії лежить дефект закладки

первинної мозкової трубки (затримка утворення заднього шва в місці змикання двох половин медулярної трубки – 3-6 тиждень ембріогенезу), що веде до розширення центрального каналу спинного мозку, утворення дивертикулів, а також до накопичення ембріональної тканини позаду центрального каналу. Вважається, що ці клітини можуть перетворюватись в спонгіобласти і зберігати проліферативну функцію, що веде до гліоматозу та вторинного розкладання гліоматозного осередку з формуванням порожнин. В цьому випадку сирінгомієлітична порожнина не вислана епендимою і не поєднана із центральним каналом [1].

В 1958 році О. Гарднер вперше запропонував гідродинамічну теорію виникнення сирінгомієлії, згідно якої, основою розвитку сирінгомієлії є обструкція руху цереброспінальної рідини, зокрема порушення нормального відкривання отворів Мажанді та Люшка на 6-8 тижні ембріогенезу, що перешкоджає нормальному відтоку цереброспінальної рідини із шлуночків в субарахноїдальний простір, і ліквор під великим тиском поступає в центральний канал. Внаслідок цього, характерне для цього періоду ембріогенезу, заростання центрального каналу не відбувається. Далі процес утворення порожнини пов'язаний з розширенням центрального каналу під впливом постійних артеріальних пульсацій, які передаються через ліквор із шлуночків, тобто «ефект водяного молотка». Автор вважав, що утворення сирінгомієлітичної порожнини поза центральним каналом є результатом прориву цереброспінальною рідиною епендими центрального каналу і розшарування прилеглих тканин спинного мозку.

Поряд з вадами розвитку спинного мозку спостерігаються ідентичні зміни в інших органах та системах, що приводять до формування дизрафічного статусу: аномалії зубів, високе піднебіння, додаткові соски, коротка шия, додаткові ребра. Краніовертебральні аномалії спостерігаються з частотою до 50% у хворих з сирінгомієлією [4, 7, 8].

До найбільш частих краніовертебральних аномалій відносять:

1) Синдром Арнольда-Кіарі:

тип Кіарі I: характеризується зміщенням міндалин мозочка нижче великого потиличного отвору.
Клініка: може перебігати безсимптомно або можлива наявність мозочкових розладів, в подальшому можливе повільне прогресування тетрапарезів.
Тип Кіарі II: спостерігається протрузія черв'яка мозочка, довгастого мозку і утворень IV шлуночка в верхні відділи спинномозкового каналу, часто дані зміни супроводжуються гідроцефалією.
Клініка: проявляється вже при народженні ознаками гідроцефалії, ознаками здавлювання спинного мозку. Спостерігається спастичний нижній парапарез, з часом приєднується верхній парапарез, характерна мозочкова атаксія, більше виражена в нижніх кінцівках, ністагм. При здавлюванні стовбуру мозку буде спостерігатись атрофія ½ язика, слабкість трапецеподібного, грудинно-ключично-соскопоподібного м'язів. Симптоми ураження III, IV, VII, XII пар черепних нервів. Характерною ознакою при патології краніовертебрального переходу є ністагм при погляді вниз.

2) Базилярна імпресія (інвагінація) – деформація потиличної кістки, що супроводжується втисненням країв потиличної кістки, зубовидного відростку С2 в порожнину задньої черепної ямки, що веде за собою здавлювання стовбуру мозку і верхніх відділів спинного мозку.
Клініка: характерний прогресуючий спастичний тетрапарез, атрофія язика, дисфагія, ністагм, порушення дихання.

3) Платібазія – втиснення потиличної кістки в задню черепну ямку, що обумовлено анатомічними особливостями форми черепа – сплощена основа.
Клініка: спостерігаються пірамідні та мозочкові симптоми, хронічні головні болі в потиличній ділянці, ураження IV, VII, XII пар черепних нервів.

4) синдром Кліппеля-Фейля (синдром короткої шиї) – синостоз двох або декількох шийних хребців.
Клініка: асиметрія обличчя і черепа, розщеплення твердого піднебіння, атрофія м'язів плечового поясу, високе стояння лопаток.

Патоморфологія

На патоморфологічних препаратах спостерігається розширення спинного мозку при зовнішньому огляді, можлива наявність спайок мозку (злипливий арахноїдит). На патоморфологічних зрізах: порожнина різної величини, як правило розміщена в сірій речовині задніх рогів, охоплює задню спайку, можливий перехід на бокові та передні роги спинного мозку. При мікроскопії порожнина оточена щільною оболонкою, всередині порожнини наявне розростання гліозної тканини, можлива наявність перетинок (багатокамерна порожнина).

Етіопатогенез

Класифікація по етіопатогенезу (НДІ нейрохірургії ім.Ромоданова, 1998р.) [2]:

I. Ідіопатична (істинна), пов'язана з порушенням закладки неаврального трубки/два варіанти аномалії неаврального трубки:

1) порушення змикання медулярної трубки із аномальним утворенням заднього шва (3-5 тиждень)

2) патологія циркуляції ліквору – не відкриваються отвори Люшки та Мажанді (5-12 тиждень)

II. Вторинна:

1) внаслідок краніовертебральних аномалій шийного відділу хребта
2) посттравматична
3) внаслідок стенозу шийного відділу хребта
4) асоційована із гідроцефалією
5) наслідки поперечного мієліту
6) обумовлена хворобою Педжета
7) обумовлена кістами задньої черепної ямки
8) обумовлена пухлинами великого потиличного отвору
9) обумовлена екстрамедулярними кістами і пухлинами
10) обумовлена внутрішньомозковими пухлинами
11) наслідки арахноїдиту

За локалізацією порожнини розрізняють:

1) сирінгомієлію (розміщення порожнини в сірій речовині спинного мозку)
2) сирінгобульбію (розміщення порожнини в сірій речовині довгастого мозку)

За клінічним перебігом розрізняють:

1) чутлива форма
2) рухова форма
3) трофічна форма
4) змішана форма

По ураженню спинного мозку по довжині розрізняють:

1) шийно-грудна форма
2) бульбарна форма
3) попереково-крижова
4) змішана

Клінічна характеристика

Захворювання зустрічається у 8-9 випадках на 100 тис. населення. Спостерігається у віці 10-65 років, але частіше в 25-40 років, хворіють частіше чоловіки. Перші симптоми виникають поступово, повільно прогресують. Деколи симптоми провокуються чиханням, кашлем, травмою, фізичним навантаженням. До найбільш ранніх змін відносяться похудіння, слабкість дрібних м'язів кисті і втрата чутливості в ній. Рідше - першими симптомами є болі або порушення трофіки.

Так, як найбільш часто сирінгомієлія має локалізацію в шийному потовщенні, то при її рості спостерігається деструкція сегментарного апарату спинного мозку. Це характеризується розладами чутливості, руховими порушеннями, розладами трофіки та вегетативними порушеннями в в/кінцівках.

Розрізняють тріаду симптомів для сирінгомієлії:

1. Атрофічні парези кінцівок (пошкодження передніх рогів)
2. Випадіння больової та температурної чутливості (пошкодження задніх рогів)
3. Трофічні та судиннорухові розлади (пошкодження бокових рогів).

Чутливі розлади, як правило, з'являються першими. На самій ранній стадії в сірій речовині спинного мозку спостерігається повздовжня порожнина, що простягається по довжині на декілька сегментів нижньо-шийного і верхньо-грудного відділів. Спочатку порожнина розміщена з однієї сторони, руйнує задні роги і перериває волокна спино-таламічного шляху, що починаються у відповідних сегментах. Спостерігається дисоційоване порушення чутливості – температурна і больова чутливість різко знижуються або відсутні, а тактильна і м'язово-суглобова – збережені. В окремих випадках втрачається тільки больова або температурна чутливість. Таке дисоційоване порушення чутливості вперше було описане Шарко.

Порушення м'язово-суглобової чутливості спостерігається дуже рідко (тільки в ногах) на пізніх стадіях захворювання. Із-за нерівномірності ураження окремих сегментів спинного мозку топографія чутливих розладів не завжди вкладається в синдром «куртки» чи «напівкуртки». Якщо порожнина розміщена центрально, або в ході захворювання розповсюджується на другу половину, то дисоційоване порушення чутливості є білатеральним, тобто у вигляді куртки. Нерідко випадіння чутливості носить атиповий характер у вигляді «плям», «комірця», «смуг№.

Втягнення в патологічний процес спинального ядра трійничного нерва веде до випадіння больової і температурної чутливості в зовнішніх сегментах обличчя, область кінчика носа і верхньої губи уражується в останню чергу.

Гострі болі для сирінгомієлії не характерні, однак деколи вони носять пекучий характер, можуть бути пароксизмальними або постійними. В більшості хворих спостерігаються болі та парестезії в шийно-плечовій ділянці, інколи на обличчі по зовнішніх дужках (нижній відділ спинального ядра трійничного нерва).

Рухові розлади з'являються після чутливих, проявляються у більшості хворих гіпотрофією і слабкістю м'язів, виникають внаслідок стиснення або деструкції передніх рогів. Оскільки утворення порожнини частіше починається в шийно-грудному відділі спинного мозку, то аміотрофії спостерігаються в дистальних відділах рук. Процес може бути односторонній або розвиватись поступово в кожній кінцівці. Кисть набуває форми мавпячої лапи або

кігтеподібної. Фасцикуляції виникають дуже рідко. Відмічається слабкість шийних та лопаткових м'язів, похудіння м'язів передпліччя, плечового поясу.

Розповсюдження порожнини в дорсолатеральні відділи довгастого мозку веде до ураження додаткового ядра, що викликає розвиток парезу м'якого піднебіння, глотки, голосових зв'язок. Параліч гортані рідко може ускладнитись стридором, що може потребувати трахеотомії.

Парези обумовлені ураженням пірамідних шляхів, звичайно виникають в нижніх кінцівках на пізніх етапах розвитку захворювання. Рефлекси на нижніх кінцівках підвищені, а на верхніх – знижені, якраз в цій ситуації можна запідозрити БАС. Функції тазових розладів порушуються рідко.

Вегетативно-трофічні порушення: яскраво виражений односторонній акроціаноз, гіпергідроз, патологічний дермографізм (плями або набряки на подразнення), мармуровість шкіри дистальних відділів рук. При шийно-грудній локалізації процесу часто спостерігається синдром Горнера (енофтальм, звуження очної щілини і зіниці).

Дистрофічні зміни часто виникають в кістках і суглобах, кістки стають ламкими, що нерідко веде до переломів. В суглобах у деяких хворих виникають характерні артропатії, які деколи супроводжуються розрідженням кісток і остеолізисом; такі зміни частіше за все спостерігаються в плечовому суглобі і суглобах кисті; можуть спостерігатись деформація і кісткові розростання в області ліктьових, плечових і променево-зап'ясних суглобів. Нейротрофічні остеоартропатії називають суглобами «Шарко» – це значно збільшений в розмірах суглоб, з обмеженням рухів і в цей же час практично безболісний. На кінцівках і тулубі може розвиватись гіпертріхоз, підвищена пігментація окремих ділянок шкіри, нерідко формуються контрактури Дюпюітрена.

Перебіг захворювання, як правило, хронічний, повільно прогресуючий. Раптове підсилення симптомів буває внаслідок кашлю, чихання, фізичного напруження. В деяких випадках може спостерігатись картина повного поперечного стиснення спинного мозку. Смерть наступає від наслідків бульбарного паралічa (бронхопневмонії) або інтеркурентних інфекцій. Розрізняють такі типи перебігу сирінгомієлії:

1) непрогрaдієнтний
2) повільно прогресуючий
3) швидко прогресуючий

Швидко прогресуючий перебіг спостерігається близько у 25% випадків, а повільно прогресуючий – 50%. Хворі з повільним прогресуванням, легкими і помірними неврологічними проявами зберігають працездатність тривалий час. Швидкий тип прогресування уже через 2-5 років може привести до повної втрати працездатності. Прогресування симптоматики характерно для осіб тяжкої фізичної праці.

Сирінгобульбія

Характеризується наявністю сирінгомієлитичної порожнини в довгастому мозку, яка може розповсюджуватись вверх із спинного мозку, або може тут виникати первинно, в цих випадках спостерігається первинне ураження чутливості на обличчі. В подальшому порожнина розширюється і може викликати стиснення латеральних спіно-таламічних шляхів з однієї або двох сторін, що характеризується порушенням температурної і больової чутливості в нижніх частинах тіла. Деколи між зонами анестезії в верхній і нижній частині тіла є ділянка з нормальною чутливістю (живіт). Також характерним буде ураження під'язикового, блукаючого, язикоглоткового, лицевого і чутливого ядра трійничного нерва; також пошкоджується медіальна петля. Деколи спостерігається ністагм і приступи ікоти. Чутливі розлади в зовнішній зоні Зельдера спостерігаються у 40% випадків. Клінічними проявами можуть бути запаморочення, тригіменальні болі, атрофія язика, параліч м'якого піднебіння, глотки і гортані.

Діагностика

В розгорнутих стадіях захворювання діагноз не викликає труднощів, особливо коли захворювання починається в молодому віці, виявляється поєднання сегментарно-дисоційовоного порушення чутливості, похудання м'язів і атрофічні порушення в кисті, пірамідна недостатність, а в подальшому і нижній спастичний парапарез, а також дизрафічні стігми, особливо кіфосколіоз.

Однак, така клінічна картина спостерігається при значних розмірах сирінгомієлітичної порожнини, коли симптоматика уже не піддається зворотному регресу. Тому діагностувати сирінгомієлію необхідно на більш ранніх етапах. Основне місце у постановці діагнозу на сьогоднішній день відведено магнітно-резонансній томографії (МРТ) та комп'ютерної томографії (КТ) діагностиці. Завдяки МРТ можна верифікувати досить маленькі сирінгомієлітичні порожнини, встановлено, що їх ширина може варіювати від 10 мм до 2 мм, а деколи може бути меншою, ніж 2 мм. Такі порожнини називають ниткоподібними. За даними МРТ сирінгомієлія має класифікуватися:

1) симетрична центромедулярна (як правило, сполучена з IV шлуночком)
2) центральна з парацентральним розповсюдженням (не сполучена з IV шлуночком, виникає внаслідок прориву епендими центрального каналу)
3) ексцентрична (вторинна)

Завдяки КТ, МРТ та Ro-графії кісток можливе виявлення аномалій краніовертебрального переходу. Також слід звернути увагу на те, що при синдромі Арнольда-Кіарі величина сирінгомієлітичної порожнини не залежить від ступеня ектопії мозочка.

Диференційная діагностика

Поліморфізм клініки [1, 2, 6], дебют із моносимптомів, різні типи перебігу створюють необхідність проводити диференційний діагноз з боковим аміотрофічним склерозом, особливо, якщо захворювання починається з парезу м'язів язика, гортані, м'якого піднебіння, а також з наявністю фібриляцій (передньорогова форма). Тільки приєднання чутливих розладів говорить на користь сирінгомієлії.

Сирінгомієлію слід диференціювати з гематомієлією, але для неї характерний гострий початок, виникає інсультоподібно, має регресуючий характер. Але треба мати на увазі, що можливий крововилив в сирінгомієлітичну порожнину (дуже рідко).

Картину сирінгомієлії може імітувати інтрамедулярна пухлина, однак при цьому буде спостерігатись більш швидкий перебіг, характерні зміни в ліквор, більше виражені провідникові розлади, а трофічні проявляються слабо. Пухлина буде займати менший розмір по довжині спинного мозку.

При первинній локалізації процесу в довгастому мозку необхідно диференціювати з пухлинами головного мозку, та при пухлинах більш швидке прогресування симптоматики, процес часто поширюється на міст.

При аміотрофічних розладах в кисті диференціюють з кубітальним синдромом, синдромом Панкоста (пухлина верхівки легені).

Особливе місце займають спадкові і вегетативні невропатії, для яких характерна люмбальна локалізація, грубі трофічні розлади аж до акроостеолізису.

Лікування

Консервативне лікування полягає в захисті нечутливих ділянок шкіри і ранньому лікуванні банальних пошкоджень для прискорення процесів заживання. Якщо виникає больовий синдром, то застосовуються аналгетики, нейролептики, габапентини. Використовують також вітамінотерапію, антихолінестеразні препарати, рефлексотерапію, ЛФК, масаж.

При наявності синдрому Арнольда-Кіарі показане оперативне лікування з приводу декомпресії верхнього шийного відділу спинного мозку і нижнього відділу довгастого мозку. Також останнім часом часто використовують сирінгоперитонеальне шунтування порожнини при наявності гідромієлії, особливо при блокаді підпавутинного простору, який виявляється при мієлографії. При наявності не сполучених порожнин використовують дренування порожнини з попередньою ламінектомією [2, 9, 10].

По сьогоднішній час використовується рентгенотерапія, яка основана на тому, що рентгенівські промені затримують проліферацію гліальних елементів, що вистилають порожнину, і тим самим вповільнюють прогресування процесу. Вважається, що сприятливий результат спостерігається тільки на ранніх етапах захворювання і при гліоматозних типах сирінгомієлії.

Таким чином, сирінгомієлія – поліетіологічне захворювання з неоднорідними механізмами патогенезу. Перебіг захворювання, ступінь тяжкості і тактика лікування залежать від локалізації патологічного процесу, наявності краніовертебральних аномалій та ґенезу захворювання.

Сирингомиелия: патогенез, клиника, диагностика, лечение (клиническая лекция)

Ханенко Н.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Парникоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Сулик Р.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Середа В.Г.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Дрыгант Л.П.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Чередниченко Т.В.
к.мед.н., ассистент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Свистун В.Ю.
клинический ординатор кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии

последипломного образования имени П.Л. Шупика

Хоменко Т.В.
врач-невролог отделения «Ранней реабилитации с интенсивной терапией» КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница»

Резюме

В представленной статье освещены современные представления о этиопатогенезе сирингомиелии, ее классификации, описаны особенности клинического течения в зависимости от формы заболевания, дифференциальный диагноз. Авторы обращают внимание на современные подходы к терапии сирингомиелии, описано прогноз заболевания, касаются вопросов экспертизы трудоспособности.

Ключевые слова: сирингомиелия, сирингобульбия, классификация сирингомиелии, терапия.

Syringomyelia: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment (clinical lecture)

Khanenko N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Parnikosa T.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Sulik R.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Sereda V.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Drigant L.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Cherednichenko T.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Svystun V.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Khomenko T.
Neurologist, Kyiv Regional Hospital

Summary

The modern understanding about aetiopathogenesis of syringomyelia, its classification are enlighted in this article. The characteristics of clinical progression depending on the forms of the diseases, differential diagnosis are described. The authors pay their attention to the current approaches to a therapy of syringomyelia, described prognosis for the disease, touch upon the points of working capacity examination.

Key words: syringomyelia, syringobulbia, classification of syringomyelia, therapy.

Література

1. Иванова М.Ф., Симонян В.А., Мурадян И.Э., Зиновьева Н.Н.. Евтушенко С.К., Евтушенко И.С., Нестеренко А.Ф. Сирингомиелия и ее маски // Международний неврологический журнал. – 2012. -№5 (51).
2. Копаница В.В. Гидросирингомиелия (этиопатогенез, клиника, нейрохирургические аспекты лечения) // Український медичний часопис. – 2000. -№6. -С.92-97.
3. Латышева В.Я., Олизарович М.В., Филюстин А.Е., Гурко Н.А., Клинико-томографические соотношения при синдроме Арнольда-Киари // Международный неврологический журнал. – 2011. -№7(45). –С.6-9.
4. Менделевич Е.Г. Сравнительный анализ нейровизуализационных и неврологических характеристик изолированной мальформации Киари 1 и сочетанной с сирингомиелией // Неврол. журн. - 2011. - Т. 16, № 3. - С. 24-27.
5. Мироненко Т.В., Василенко В.Н., Мироненко М.О. Сирингомиелия. Врожденные аномалии нервной системы. - Луганск, 2013. - 90с.
6. Мироненко Т.В., Мироненко М.О., Читаладзе М.Г., Василенко В.Н. Сирингомиелия (Аналитический обзор и клинические наблюдения) // Український неврологічний журнал. - 2013. - № 2. - С. 70-77.
7. Сурженко И.Л. Симптоматика изолированной мальформации Киари 1 и сочетанной с сирингомиелией // Казан. мед. журн. - 2009. - № 1. - С. 23-26.
8. Шустин В.А., Говенько Ф.С. Диагностика и лечение аномалии краниовертебральной области с развитием синдрома Арнольда-Киари и гидромиелии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. - 2007. - № 107. - С. 62-64.
9. MartinezLage J.F., Almagro M.J. Regression of syringomyelia and tonsillar herniation after posterior fossa arachnoid cyst excision. Case report and literature review // Neurocirugia. 2007. - №18. – P.227-231.
10. Owler B.K., Halmagyi G.M., Brennan J., Besser M. Syringomielia with Chiari malformation: 3 unusual cases with implications for pathogenesis // Acta Neurochir. (Wien). - 2004. - №16. – P.1137-1143.

УДК 616.831-005

Журнальный Неврологический Клуб. Цереброваскулярные заболевания: заболеваемость, смертность, факторы риска, диагностика и лечение

Труфанов Е.А.
д.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика

Свиридова Н.К.
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Парникоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Довгий И.Л.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Чуприна Г.Н.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Сулик Р.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Середа В.Г.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Ханенко Н.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Чередниченко Т.В.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Микитей О.Н.
ассистент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Кравчук Н.А.
аспирант кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Ингула Н.И.
аспирант кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Федаш-Кирсанов А.А.
клинический ординатор кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Кучеева И.С.
клинический ординатор кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Свистун В.Ю.
клинический ординатор кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме
Журнальный клуб – образовательное мероприятие на котором обсуждаются и критически оцениваются недавние статьи в научной литературе, как правило, какой-нибудь отрасли науки. Каждый участник журнального клуба может принимать участие в дискуссии и обсуждении. Журнальные клубы способствуют развитию навыков критической оценки, а также умению применять новые знания [Esisi M., 2007; Swift G., 2004; Milbrandt E.B., Vincent J.L., 2004].
Журнальный клуб часто сравнивается со связующим звеном между научными исследованиями и практикой [Kleinpell R.M., 2002]. Участники журнального клуба обычно широко отличаются друг от друга по своему опыту, уровню знаний и навыков. Важную роль в проведении этого мероприятия играет лидер или председатель журнального клуба [Esisi M., 2007]. Одним из таких лидеров в области неврологии является заведующая кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика профессор Свиридова Н.К., благодаря усилиям которой удалось организовать и успешно провести первый неврологический журнальный клуб в Украине, который проходил на кафедре неврологии и рефлексотерапии 30 июня 2016 г. На журнальном клубе было представлено несколько современных неврологических работ зарубежных ученых. В данной статье мы представим три зарубежные работы по цереброваскулярным заболеваниям:
1) Фишер С. Руководство по диагностике и лечению симптоматической нейрогенной ортостатической гипотензии / С. Фишер // Восточно-европейский журнал болезни Паркинсона и экстрапирамидных заболеваний. – 2015. – Том 1, № 1. – С. 45-53.
2) Jolink W.M., Klijn C.J., Brouwers P.J. et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2015;85(15):1318-1324.
3) Shah R.S., Cole J.W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(7);917-932.

Журнальный клуб вызвал большой интерес среди практикующих врачей-неврологов и сотрудников кафедры неврологии и рефлексотерапии НМАПО имени П.Л. Шупика. Учитывая популярность и интерес журнального клуба, было принято решение проводить это мероприятие регулярно (1 раз в месяц).

Ключевые слова: журнальный неврологический клуб, цереброваскулярные заболевания, кафедра неврологии и рефлексотерапии, мир неврологии.

Журнальный клуб – образовательное мероприятие на котором обсуждаются и критически оцениваются недавние статьи в научной литературе, как правило, какой-нибудь отрасли науки. Каждый участник журнального клуба может принимать участие в дискуссии и обсуждении. Журнальные клубы способствуют развитию навыков критической оценки, а также умению применять новые знания [Esisi M., 2007; Swift G., 2004; Milbrandt E.B., Vincent J.L., 2004].

Журнальный клуб часто сравнивается со связующим звеном между научными исследованиями и практикой [Kleinpell R.M., 2002]. Участники журнального клуба обычно широко отличаются друг от друга по своему опыту, уровню знаний и навыков. Важную роль в проведении этого мероприятия играет лидер или председатель журнального клуба [Esisi M., 2007]. Одним из таких лидеров в области неврологии является заведующая кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика проф. Свиридова Н.К., благодаря усилиям которой удалось организовать и успешно провести **первый Неврологический Журнальный Клуб в Украине**, который проходил на кафедре неврологии и рефлексотерапии 30 июня 2016 г.

На журнальном клубе было представлено несколько современных неврологических работ зарубежных ученых. В данной статье мы представим три зарубежные работы по цереброваскулярным заболеваниям. Журнальный клуб вызвал большой интерес среди практикующих врачей-неврологов и сотрудников кафедры неврологии и рефлексотерапии НМАПО имени П.Л. Шупика. Учитывая популярность и интерес журнального клуба, было принято решение проводить это мероприятие регулярно (1 раз в месяц).

Первая статья опубликована голландскими учеными в журнале «Neurology» в 2015 году: «Временные тенденции заболеваемости и смертности от внутримозгового кровоизлияния». В статье ретроспективно проанализированы данные из реестра 41068 пациентов в возрасте от 34 до 94 лет перенесших впервые внутримозговое кровоизлияние с 1980 по 2010 гг. По результатам проведенного исследования сделаны выводы [Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers P.J. et al., 2015]:

- за последние годы частота внутримозговых кровоизлияний существенно снизилась в средней (55-74 лет) и младшей (35-54 лет) возрастных группах, но остается стабильной в старшей возрастной группе (75-94 лет);
- смертность на протяжении 30-дневного и однолетнего периода после внутримозгового кровоизлияния значительно уменьшилась у больных средней возрастной группы (у мужчин на 48%, у женщин на 46%) и больных младшей возрастной группы (у мужчин на 43%, у женщин на 55%), но остается стабильно высокой (около 40%) у больных старше 75 лет;
- прием оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые в анамнезе перенесли внутримозговое кровоизлияние, также ассоциировался со снижением смертности;
- возобновление приема оральных антикоагулянтов у пациентов старшей возрастной группы, выживших после внутримозгового кровоизлияния, наблюдалось значительно реже;
- артериальная гипертензия является основным фактором риска развития внутримозгового кровоизлияния;
- внутримозговое кровоизлияние, по-прежнему, является самым смертоносным типом инсульта;
- раннее прекращение ухода за больными, перенесшими внутримозговое кровоизлияние, является независимым предиктором увеличения смертности этих больных.

Вторая статья опубликована американскими учеными в журнале «Expert review of cardiovascular therapy» в 2010 году и посвящена теме курения и рискам развития инсультов: «Курение и инсульты: чем больше Вы курите, тем выше риск развития инсультов».

Курение – хорошо известный фактор риска развития ишемических и геморрагических инсультов. Имеется дозозависимая взаимосвязь между курением и риском развития инсультов. В одном из исследований было показано, что риск развития инсультов увеличивается в 1,37 раза при выкуривании до 10 сигарет в день и в 1,82 раза при выкуривании 10-20 сигарет в день. В другом исследовании отмечалось повышение риска развития инсультов у женщин: 1-10 сигарет – в 2,2 раза, 11-20 сигарет – в 2,5 раза, 21-39 сигарет – в 4,3 раза, больше 40 сигарет – в 9,1 раза [Shah RS, Cole JW, 2010].

Возможны ли риску у людей, которые бросили курить? Есть и хорошие новости [Shah R.S., Cole J.W., 2010]:

- Через 20 минут после выкуренной сигареты артериальное давление падает до уровня, который был перед курением;
- Через 8 часов уровень окиси углерода в крови возвращается к нормальному показателю;
- Через 24 часа вероятность возникновения сердечного приступа уменьшается;
- Через 2 недели – 3 месяца улучшаются циркуляция и легочная функция;
- Через 1-2 месяца риск развития инсульта из-за гиперкоагуляции становится таким же, как у некурящих;
- Через 1-9 месяцев цилиарный эпителий легких восстанавливает свою функцию, снижая риск возникновения инфекции;
- Через 1 год риск заболеваний сердца уменьшается вдвое;
- Через 5 лет риск возникновения инсульта уменьшается до такого же уровня, как у некурящих;
- Через 10 лет риск развития рака легкого такой же как у некурящих. Риск рака ротовой полости, горла, пищевода, мочевого пузыря, почек и поджелудочной железы также снижается;
- Через 15 лет риск заболеваний сердца становится таким же как у некурящих.

Третья статья опубликована в 2015 г. содиректором неврологического института Saint Luke's Marion Bloch (Канзас-Сити, Миссури, США) в Восточно-европейском журнале болезни Паркинсона и экстрапирамидных заболеваний (www.PD.org.ua) и посвящена диагностике и лечению ортостатической гипотензии: «Руководство по диагностике и лечению симптоматической нейрогенной ортостатической гипотензии». Нейрогенная ортостатическая гипотензия (НОГ) представляет собой совокупность симптомов, возникающих при перемене положения тела, вследствие нарушения регуляции артериального давления вегетативной нервной системой. НОГ развивается вследствие недостаточного высвобождения норадреналина. Симптоматическая НОГ возникает в результате падения системного артериального давления и нарушения компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Симптомы НОГ являются результатом гипоперфузии тканей, включая мышцы, сетчатку, сердце, и,

конечно, головной мозг. Ортостатической гипотензией (ОГ) считается падение систолического АД не менее чем на 20 мм рт. ст. или падение диастолического АД, по крайней мере, на 10 мм рт. ст. в течение первых 3 минут после изменения положения тела [Фишер С., 2015].

Причинами развития нейрогенной ортостатической гипотензии являются: болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, многолетний прием антигипертензивных препаратов для лечения артериальной гипертензии, передозировка антигипертензивных препаратов. К факторам риска нейрогенной ортостатической гипотензии относятся: пожилой возраст, заболевания сердца, анемия, обезвоживание и прием некоторых лекарственных средств [Фишер С., 2015].

Самым тяжелым симптом НОГ является обморок, которому часто предшествуют головокружение или ощущение предобморочного состояния. Эти симптомы являются результатом более тяжелой церебральной гипоперфузии. Менее тяжелая церебральная гипоперфузия может проявляться снижением концентрации внимания, усталостью, помутнением перед глазами, головной болью, вялостью и чрезмерной сонливостью в дневное время. Гипоперфузия может также привести к подкашиванию ног в коленных суставах и прогрессирующей слабостью при ходьбе. Пациенты с ишемической болезнью сердца могут ощущать боль в груди при стоянии или ходьбе без существенных нагрузок. Синкопальные эпизоды часто могут приводить к переломам, травмам головы, рваным ранам и другим проблемам, связанным с падениями. Это может привести к ухудшению физического состояния, социальной изоляции, тревоге и депрессии [Фишер С., 2015].

Важно знать, что симптоматическая НОГ очень хорошо поддается лечению. Первым шагом является немедикаментозная интервенция. Терапевтические стратегии должны включать диету, физические упражнения и изменение некоторых привычек [Фишер С., 2015]:

- подъем изголовья кровати на 20-30 градусов;
- избегание приема большого количества пищи, углеводов с высоким гликемическим индексом, кофеина и алкоголя;
- для предотвращения падений следует избегать резких вставаний (постепенный переход из положения лежа в положение стоя);
- увеличение потребления соли и жидкости;
- частые аэробные физические упражнения в безопасной обстановке;
- отмена антигипертензивных препаратов, особенно бета-блокаторов за исключением случаев, когда они используются для лечения ночной артериальной гипертензии;
- в случае если перечисленные выше рекомендации не уменьшают симптомы, рекомендовано ношение тугих чулок и абдоминальных бандажей.

Вывод: все данные, которые представлены на Неврологическом Журнальном Клубе, представляют интерес как в научной, так и в практической медицинской деятельности. Перспективным направлением есть дальнейшее развитие таких образовательных мероприятий в Украине.

Литература

1. Фишер С. Руководство по диагностике и лечению симптоматической нейрогенной ортостатической гипотензии / С. Фишер // Восточно-европейский журнал болезни Паркинсона и экстрапираминых заболеваний. – 2015. – Том 1, № 1. – С. 45-53.
2. Esisi M. Journal clubs. BMJ. Career Focus. 2007;335(7623):138.
3. Jolink W.M., Klijn C.J., Brouwers P.J. et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2015;85(15):1318-1324.
4. Kleinpell R.M. Rediscovering the value of the journal club. American journal of critical care. 2002;11(5):412-414.
5. Milbrandt E.B., Vincent J.L. Evidence-based medicine journal club. Critical Care. 2004;8(6):1.
6. Shah R.S., Cole J.W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(7):917-932.
7. Swift G. How to make journal clubs interesting. Advances in Psychiatric Treatment. 2004;10(1):67-72.

Журнальний Неврологічний Клуб. Цереброваскулярні захворювання: захворюваність, смертність, чинники ризику, діагностика і лікування

Труфанов Є.А.
д.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Свиридова Н.К.
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Парнікоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Довгий І.Л.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Чуприна Г.М.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Сулік Р.В.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Середа В.Г.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ханенко Н.В.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Чередніченко Т.В.
к.мед.н., асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Микитей О.М.
асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Кравчук Н.О.
аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Інгула Н.І.
аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Федаш-КІрсанов О.О.
клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Кучеєва І.С.
клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Свистун В.Ю.
клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме

Журнальний клуб - освітній зект, на якому обговорюються і оцінюються недавні статті наукової літератури у будь-якій галузі науки. Кожен учасник журнального клубу може брати участь в дискусії і обговоренні. Журнальні клуби сприяють розвитку навичок критичної оцінки та вмінню застосовувати нові знання [Esisi M., 2007; Swift G., 2004; Milbrandt E.B., Vincent J.L., 2004]. Журнальний клуб часто порівнюється зі сполучною ланкою між науковими дослідженнями і практикою [Kleinpell R.M., 2002]. Учасники журнального клубу зазвичай відрізняються один від одного за своїм досвідом, рівнем знань і навичок. Важливу роль в проведенні цього заходу грає лідер або голова журнального клубу [Esisi M., 2007]. Одним з таких лідерів в області неврології є завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика професор Свиридова Н.К., завдяки зусиллям якої вдалося організувати і успішно провести перший неврологічний журнальний клуб в Україні, який пройшов на кафедрі неврології і рефлексотерапії 30 червня 2016 року. На журнальному клубі було представлено кілька сучасних неврологічних закордонних робіт. У даній статті ми представимо три закородонні роботи щодо цереброваскулярних захворювань:

1) Фишер С. Руководство по диагностике и лечению симптоматической нейрогенной ортостатической гипотензии / С. Фишер // Восточно-европейский журнал болезни Паркинсона и экстрапирамидных заболеваний. – 2015. – Том 1, № 1. – С. 45-53.
2) Jolink W.M., Klijn C.J., Brouwers P.J. et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2015;85(15):1318-1324.
3) Shah R.S., Cole J.W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(7);917-932.

Журнальний клуб викликав великий інтерес серед практикуючих лікарів-неврологів і співробітників кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика. З огляду на популярність і інтерес журнального клубу, було прийнято рішення проводити цей захід регулярно (1 раз на місяць).

Ключові слова: журнальний клуб, цереброваскулярні захворювання, кафедра неврології і рефлексотерапії, мир неврології.

JOURNAL CLUB. CEREBROVASCULAR DISEASES: MORBIDITY, MORTALITY, RISK FACTORS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Trufanov Y.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Svyrydova N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Parnikoza T.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Dovgiy I.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Chupryna G.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Sulik R.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Sereda V.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Khanenko N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Cherednichenko T.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Mykytei O.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Kravchuk N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Ingula N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Fedash-Kirsanov A.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Kucheieva I.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Svystun V.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

A journal club is educational event where individuals meet regularly to critically evaluate recent articles in the scientific literature, generally any branch of science. Every participant of a journal club can take part in the debate and discussion. Journal clubs help people to learn and improve their critical appraisal skills and the ability to apply new knowledge [Esisi M., 2007; Swift G., 2004; Milbrandt E.B., Vincent J.L., 2004].

Journal clubs have often been cited as a bridge between research and practice [Kleinpell R.M., 2002]. Participants often differ widely in experience, knowledge and skills. An important role in this event plays a leader or chairman of a journal club [Esisi M., 2007]. One of these leaders in the field of neurology is the Head of the Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Prof. Natalia Svyrydova, who organized the first neurological journal club in Ukraine, which took place in the department of Neurology and Reflexology on June 30, 2016. Several modern European and American neurological articles were presented at the journal club. We present three articles related to cerebrovascular diseases:

1) Fisher S. Primer on Diagnoses and Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension. East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2015;1(1):45-53.

2) Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2015;85(15):1318-1324.

3) Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. Expert review of cardiovascular therapy. 2010;8(7);917-932.

The journal club aroused great interest among practicing neurologists and staff of the Department of Neurology and Reflexology. Considering the popularity of the journal club, it was decided to hold this event on a regular basis.

Keywords: journal club, cerebrovascular diseases, Department of Neurology and Reflexology, neurology world.

УДК 616.831-005

Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування болю в спині

Петренко М.С.
пошукач кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Свиридова Н.К.
д.мед.н., професор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Парнікоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Довгій І.Л.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Сулік Р.В.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ханенко Н.В.
к.мед.н., асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Інгула Н.О.
Аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Свистун В.Ю.
клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме
Хронічний біль нижньої частини спини (БНС) залишається однією з самих важливих причин втрати працездатності. Кількість людей, що страждає від цього захворювання, щороку збільшується, що робить його серйозною економічною проблемою. В статті розглянуті відомості щодо пояснення механізмів БНС, які основані на взаємодії механічних, біологічних та хімічних впливів на міжхребцевий диск (МХД). Доведено, що посилена іннервація дегенерованого МХД є одним із основних компонентів розвитку больового синдрому при дегенеративних процесах. Існує гіпотеза, що реорганізація внутрішніх та зовнішніх зв'язків певної ділянки гіпокампа відіграє роль у переході болю від підгострої до хронічної стадії, що було виявлено у хворих із хронічним болем в спині за допомогою функціональної МРТ. Описані сучасні стратегії лікування БНС за допомогою мезенхімальних стовбурових клітин. Відновлення кількості здорових клітин у МХД зумовлює нормалізацію вмісту міжклітинного матриксу та нормалізацію самої морфології диску. БНС посилюється при запаленні ганглія поперекового спинномозкового корінця як наслідок імунологічної відповіді на патологічний процес у пульпозному ядрі. В даній ситуації використання кортикостероїдів у поєднанні із блокаторами мінералокортикоїдних рецепторів є ефективним методом лікування БНС. Описано метод низькохвильової лазеротерапії та його основні принципи дії для лікування болю, викликаного патологією опорно-рухового апарату.

Ключові слова: біль у спині, міжхребцевий диск, іннервація, прозапальні цитокіни, фактор росту нервів, стовбурові клітини, кортикостероїди, лазеротерапія.

Хронічний біль нижньої частини спини (БНС) залишається однією з самих важливих причин втрати працездатності. Медичні витрати на лікування болю в спині щорічно становлять близько $ 91 млрд. Крім цього, додатково $50 млрд – це непрямі витрати за рахунок втрати працездатності [1,2,3]. БНС поділяється на специфічний та неспецифічній біль. Специфічний біль може бути спровокований травмою, спінальною пухлиною, інфекцією; неспецифічний БНС, який складає 80-90% від усіх випадків БНС, залишається неідентифікованим щодо причини розвитку (частково зумовлено особливостями іннервації). У дослідженнях на тваринах було виявлено, що задня частина диску L5-S1 іннервується корінцем спинномозкового вузла L2 сегменту спинного мозку через паравертебральний симпатичний стовбур, у той час як диски L3-L5 іннервуються синувертебральним нервом. Пацієнти із таким рівнем ураження частіше відчувають неспецифічний БНС.

З урахуванням механізмів розвитку БНС доведена взаємодія механічних, біологічних та хімічних впливів на міжхребцевий диск, оскільки встановлено, що 40% із усіх випадків БНС мають за причину дегенерацію МХД [20]. Доведено, що прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1β (IL-1β) стимулюють експресію матрикс-деградаційних ензимів ММР-3 та ММР-13, індукуючи апоптоз, що веде до втрати колагенів та протеогліканів та супутнього зневоднення пульпозного ядра, деградації міжклітинного матриксу (МКМ). Зменшення вмісту міжклітинного матриксу веде до зниження здатності протистояти зовнішнім фізичним пошкоджуючим чинникам. TLR2 рецептори опосередковують запальні та катаболічні процеси у міжхребцевих дисках людини. Нещодавні дослідження виявили, що TLR2/NF-κB шлях відіграє ключову роль у процесі запалення міжхребцевого диска.

МХД вважається найбільшою серед слабкоінервованих структур людського організму. Чутливі та симпатичні параваскулярні нервові волокна пенетрують зовнішню мембрану фіброзного кільця (ФК) приблизно на 3 мм вглиб. Нервові волокна, які можна побачити у здоровому МХД зазвичай дуже малого діаметру і вважається, що вони відносяться до С-волокон, що містять нейротрансмітери, які відповідають за ноцицепцію, а саме субстанцію Р, кальцитонін ген-зв'язаний пептид. Хронічний БНС частково пояснюється більш глибоким вростанням цих ноцицептивних волокон у товщу поперекового МХД при його дегенерації. Яким чином відбувається цей процес наразі не до кінця зрозуміло [1].

Нещодавні дослідження виявили підвищення експерсії нейротропних та вазотропних факторів у міжхребцевих дисках у відповідь на різноманітні фактори, такі як: механічне пошкодження, розтягження [4] та збільшення концентрації прозапальних цитокінів. У дегенеративних МХД також спостерігається зниження експерсії COL2A1 та аггрекану - білків, що найбільше представлені у міжклітинному матриксі тканини пульпозного ядра, в той час як концентрація ММР-3 та ММР-13 підвищується. Експресія цих молекул зумовлює посилення васкуляризації та іннервації МХД. У здоровому МХД існує ряд факторів, що запобігають цьому, а саме аггрекан, хондромодулін, та семафоріни [11].

Існує також прямий взаємозв'язок між змінами у міжхребцевих дисках по Модік і підвищеним рівнем фактору некрозу пухлин альфа (TNF-α) з однієї сторони та підвищеною іннервацією кінцевих пластинок МХД з іншої.

У пацієнтів із значним ступенем дегенерації та вираженим зниженням висоти МХД відмічається посилена васкуляризація навколо кінцевої пластинки, що пов'язано із втратою протеогліканів та води [13].

Одне із останніх досліджень демонструє, що посилена іннервація дегенерованого МХД можлива без васкуляризації ураженої ділянки, і саме посилення іннервації є одним із основних компонентів розвитку больового синдрому при дегенеративних процесах у МХД [1].

Фактор росту нервів (NGF) виділяється під час запалення або подразнення нерва та прямо (безпосередньо впливаючи на ноцицептивні закінчення) або опосередковано (через активацію цитокінів) зумовлює виникнення постійного болю [12]. Були проведені експерименти на тваринах, що продемонстрували ефективність терапії анти-NGF при болях, зумовлених запаленням. Проте за результатами системного мета-аналізу, використання анти-NGF для лікування болю в спині у людей не рекомендовано через статистично незначний результат лікування та підвищений ризик неврологічних побічних реакцій. Його використання ймовірно може бути більш обґрунтованим для знеболення онкологічного та фантомного болю [14].

У досліджуваних із хронічним болем в спині за допомогою функціональної МРТ виявлено часткову реорганізацію зв'язків головного мозку, що ймовірно може бути однією із причин хронізації болю [10].

А саме, було встановлено, що збільшення кількості зв'язків між прилеглим ядром (NAc) та медіальною прифронтальною корою (mPFC) є предиктором до хронізації болю. Зазначені зв'язки також відповідають за мотиваційно-вольові установки і навчання. Оскільки гіпокамп є елементом мезокортиколімбічної системи, що також бере участь у процесі навчання [13] та морфологічно пов'язаний із NAc та mPFC , була висунута гіпотеза, що реорганізація внутрішніх та зовнішніх зв'язків певної ділянки гіпокампа відіграє роль у переході болю від підгострої (не менше місяця постійного болю) до хронічної (не менше року постійного болю) стадії [5].

З цієї позиції хронічний біль можна визначити як процес тривалого навчання, що супроводжується постійними негативними асоціаціями [8,6,7]. За допомогою функціональної МРТ виявляється збільшення зовнішніх та внутрішніх функціональних зв'язків передньої частини гіпокампа у пацієнтів із підгострим болем у спині [5]. Збільшення зовнішніх функціональних зв'язків гіпокампа, яке визначається у пацієнтів із хронічним болем під час не пов'язаних із пам'яттю завдань, дає змогу думати, що тривала обробка болю може конкурувати із непоєднаною з болем обробкою пам'яті у гіпокампі. Також збільшення функціональних зв'язків у пацієнтів із хронічним БНС може відображати значне посилення формування больової пам'яті та її консолідацію.

Існують специфічні відмінності у функціональних гіпокампальних зв'язках між пацієнтами, у яких підгостра стадія перейшла в ремісію, та тих, у кого біль

перейшов у хронічну стадію. При цьому, кількість зв'язків між гіпокампом і медіальною прифронтальною корою (HG-mPFC зв'язки) корелює із стійкістю больового синдрому [5]. Крім того, зниження гіпокампальної синапатичної пластичності і нейрогенезу спостерігається на тваринних моделях хронічного болю.

Не у всіх хворих із БНС розвивається хронічний больовий синдром. Причина цього досі не визначена, але останні данні свідчать, що це зумовлено як вродженими особливостями нервової системи, так і її змінами, які виникають у наслідок тривалої больової стимуляції.

Одна із основних структур, пов'язаних з хронізацією болю - це смугасте тіло. Дана ділянка відповідає за поведінкові реакції, емоційні та мотиваційні функції [10].

Стріарний допамін шляхом впливу на D-2 рецептори (D2R) відіграє роль у процесі формування болю. У досліджуваних тваринних моделях хронічного болю виявляється і зниження експресії дофамінових рецепторів, і зменшення збудження нейронів центрального ядра, що містять ці рецептори .

У пацієнтів із хронічним ненейропатичним болем виявляється суттєве зниження базового зв'язуючого потенціалу D2/D3 рецепторів смугастого тіла, тобто зниження доступності рецептора для зв'язку із лігандом. Найбільше цей ефект проявляється у вентромедіальному хвостатому та центральному ядрах. Це зумовлює підвищення толерантності до болю та зниження больової чутливості. Тобто порівняно із контрольною групою, у групі із хронічним неспецифічним БНС у відповідь на больовий подразник виникала менша активація рецепторів D2/D3R, що ймовірно відображає адаптивний процес.

Індивідуальні особливості базального зв'язуючого потенціалу D2/D3R рецепторів зумовлюють можливість хронізації болю в спині.

Важливим є питання діагностики та прогнозування перебігу неспецифічного БНС на ранніх стадіях. МРТ не в змозі ідентифікувати специфічні біохімічні зміни МХД, активність хвороби та гостроту симптомів [19]. Виявлено, що рівень циркулюючого в крові високочутливого С-реактивного протеїну та різноманітних інтерлейкінів (IL-6, IL-8) підвищений у пацієнтів із хронічним БНС, та може слугувати маркером для прогнозу прогресування або зменшення болю. Виявлення молекулярних патологічних факторів, пов'язаних із дегенерацією МХД може надати інформацію, що допоможе у розумінні дискогенної причини БНС та буде кроком до розвитку більш точних та персоналізованих моделей терапії .

На моделях органних культур in vitro було з'ясовано, що пошкоджені клітини МХД виділяють хемоатрактанти, які зумовлюють хоумінг мезенхімальних стовбурових клітин до місця ушкодження.

Запальний хемокін CCL5 продукується суглобовими хондроцитами та на його вироблення впливають такі прозапальні цитокіни, як: IL-1 та TNF-α.

Нещодавно було визначено, що CCL5 є хемотактичним медіатором, що продукується і клітинами МХД. В моделі органної культури цей хемокін був визначений основним фактором, що зумовлював залучення стовбурових клітин у МХД із індукованою дегенерацією. Крім того, експресія CCL5 корелює із ступенем дегенерації диску та рівнями прозапального цитокіну IL-1β, а також може бути посилена шляхом підвищення рівнів IL-1β та TNF-α in vitro. Гістологічно підтверджено наявніть хемокіну CCL5 у МХД людини.

Також виявлена кореляція між ступенем болю та концентрацією CCL5, що циркулює в крові [84]. В процесі дегенерації МХД хемокіни активно дифундують через кінцеві пластинки та фіброзне кільце сумісно із підвищенням васкуляризації та іннервації МХД. Рівень CCL5 вищий у пацієнтів із зміщенням МХД, порівняно із пацієнтами без зміщення.

Більш чутливим в прогностичному плані є хемокін CXCL6, який виявляється уже на ранніх стадіях дегенеративного процесу в МХД.

Однією із сучасних стратегій лікування може бути відновлення кількості здорових клітин у МХД, що зумовить нормалізацію вмісту міжклітинного матриксу та нормалізацію самої морфології диску. Джерелом таких клітин можуть стати мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) [17,18]. В експерименті на кроликах після трансплантації МСК у дегенерований МХД відбулася проліферація та диференціація пересаджених клітин, внаслідок чого вони набували фенотипових характеристик, притаманних для клітин пульпозного ядра. У двох клінічних випадках у пацієнтів із БНС, ускладненим стенозом спинномозкового каналу, за допомогою трансплантації МСК було відновлено висоту та функціональні характеристики МХД, та досягнуто зменшення болю. Стрімке зменшення болю, нормалізація вмісту рідини, стимуляція синтезу протеогліканів у МХД та нормалізація функціональної активності у поперековому відділі хребта спостерігалися після курсу ін'єкцій аутогенними МСК. Крім того, були одержані позитивні результати використання МСК, одержаних із пуповини, що є безболісним та доступним методом [16]. Підтверджено, що МСК можуть диференціюватись за фенотипом клітин пульпозного ядра при культивації in vitro разом із клітинами пульпозного ядра.

Механізм такого лікування досі залишається незрозумілим до кінця. Нещодавні дані, отримані при дослідженнях на тваринах, показали зміни у експресії цитокінів, що відбувалися після ін'єкцій фактору росту, який виробляють МСК. Виявлено, що МСК також зменшують продукцію прозапальних цитокінів.

Лімітуючим фактором подібного методу лікування залишається низька життєздатність трансплантованих клітин. Надзвичайно жорсткі умови середовища МХД (кислий рівень pH, низький вміст кисню та брак поживних нутрієнтів) потребують високого рівня спеціалізації клітин.

Нещодавнє рандомізоване контрольне дослідження виявило ефективність антибіотикотерапії для лікування хронічного БНС у пацієнтів із грижею та змінами на МРТ по типу Модик 1 [2]. Проведене дослідження базувалося на гіпотезі, що зміни у МХД по типу Модік 1 асоційовані із інфікуванням *Propionibacterium acnes* [3].

Не дивлячись на те, що P. *acnes* входить до нормального мікробіоту людини і крім цього відіграє онкопротективну роль, існують підтвердження, що вона може здійснювати і патогенний вплив, включаючи інфікування пошкоджених ділянок організму.

Середовища МХД із низьким вмістом кисню і кислим рівнем pH надає всі необхідні умови для розвитку низьковірулентної анаеробної бактерії P.acnes. Остаточно не з'ясовано яким чином бактерія потрапляє у тканину МХД. В літературі представлені гіпотези, що низьковірулентні організми, які в нормі присутні на шкірі можуть гематогенним шляхом проникати у МХД за умови порушення його цілісності [3,2].

БНС зазвичай посилюється при запаленні ганглія поперекового спинномозкового корінця, що може виникати вторинно, як наслідок імунологічної відповіді на патологічний процес у пульпозному ядрі.

Для більш сильної протидії запаленню схема лікування БНС часто включає локальні ін'єкції кортикостероїдів. Основною мішенню для глюкокортикостероїдів є глюкокортикостероїдний рецептор (ГР). Нещодавні дослідження in vitro виявили, що більшість кортикостероїдів, що використовуються на практиці (включаючи метилпреднізолон та тріамцинолон) так само активують і мінералокортикоїдні рецептори (МР). Доведена наявність МР у кардіоміоцитах, нейронах мозку, та нейронах міжхребцевих гангліїв. У багатьох тканинах МР можуть мати проінфламаційне значення [20], зумовлене наявністю МР у макрофагах. В такому разі їх активація спричиняє вивільнення цитокінів та порушення цілісності тканини (запалення першого типу), тоді як активація ГР зумовлює ремоделювання тканини (запалення другого типу). Високоселективний агоніст ГР флюттіказон проявив ефективність у зменшенні болю при локальному застосуванні на міжхребцевий ганглій в експериментах на тваринах. Цей препарат не викликає активацію МР на відміну від багатьох розповсюджених у практиці стероїдів [9]. Ефективність флюттіказону зростала у комбінації із блокатором МР еплереноном.

Отже використання більш ГР-селективних кортикостероїдів у поєднанні із блокаторами МР може бути більш ефективним методом для боротьби із БНС.

Доцільність локального використання кортикостероїдів наразі є спірним питанням, в основному через недовготривалість ефекту. Проте, часто хворі на БНС відчувають посилення болю при фізіотерапевтичних процедурах чи вправах, що є суттєвою перешкодою лікувальному процесові [40]. У цьому разі ін'єкції, що навіть на короткий час зменшують біль можуть значно сприяти реабілітації та покращувати кінцевий результат лікування. На разі проводиться рандомізоване контрольоване дослідження для виявлення ефективності такого підходу.

В останні десятиріччя низькохвильова лазеротерапія (НХЛТ) широко використовується для лікування болю, викликаного патологією опорно-рухового апарату [18]. Ефективність методу у хворих із БНС доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях останніх років.

Принцип дії НХЛТ остаточно не з'ясований, але існує кілька механізмів, за рахунок яких ймовірно здійснюється терапевтичні ефект:

1. Посилення вироблення ендогенних опіоїдних нейротрансмітерів .
2. Зниження порогу больової чутливості та посилення локального кровообігу.
3. Посилене поглинання кисню тканинами за рахунок прискорення окисно-відновних реакцій дихального ланцюга мітохондрій.
4. Збільшення продукції АТФ на клітинному рівні.
5. Збільшення продукції протизапальних цитокінів.

Терапевтична ефективність лазеротерапії залежить від правильного підбору параметрів процедури, таких як довжина хвилі, густина енергії, кількість і тривалість процедур.

Правильний підбір довжини хвилі вважається основним для досягнення оптимального результату при використанні НХЛТ. Цей параметр визначає глибину проникнення у тканину. Хвилі довжиною 700-1000 нм найчастіше використовуються для лікування глибоких тканин через їхню високу проникаючу здатність [19].

Існує гіпотеза, що неспецифічний БНС пов'язаний із рефлекторною відповіддю м'язів екстензорів спини, що проявляється втратою здатності до релаксації та зменшенням об'єму флексії із вторинним перерозтягуванням тканин [15]. Зменшення болю у цьому разі може зумовлюватись здатністю НХЛТ покращувати кровопостачання та збільшувати поглинання кисню м'язовою тканиною [17].

Нещодавні дослідження свідчать про позитивний ефект лікування хронічного болю в спині за допомогою транскраніальної стимуляції постійним струмом, що є неінвазійним, недорогим методом із мінімальними побічними ефектами. [14]. Кращих результатів можна досягти при комбінації транскраніальної стимуляції та черезшкірної електричної нейростимуляції, чим досягається значніше зменшення болю [12].

Нові концепції, такі як нейроматриці Мельзака пояснюють процес хронізації болю за участю ЦНС. У нещодавньому дослідженні було продемонстровано ефективність комбінації периферичної і транскраніальної стимуляції для зменшення симптомів хронічного болю в спині. Така комбінована стимуляція (церебральна і периферична) посилює аналгетичний ефект за рахунок реорганізації кортикальних нейронів та інгібування ноцицептивних стимулів на сегментарних рівнях [20].

Загалом, неспецифічний БНС є групою гетерогенних захворювань, що мають різні етіології, але проявляються однаковими симптомами, тому сучасний підхід до проблеми неспецифічного болю в спині ставить перед лікарем багато запитань, що наразі не мають однозначних відповідей. Разом із тим, такий підхід надає можливість вибору більш індивідуального методу лікування, специфічного для кожного окремого пацієнта. Останні дослідження патофізіології дегенеративного процесу МХД відкривають нові можливості як для діагностики, так і для лікування, шляхом прицільного впливу на найбільш вагомі ланки патогенезу захворювання. Доведена участь центральної нервової системи у формуванні стійкого хронічного болю підтверджує надскладний характер проблеми та неможливість вирішення її лише на рівні locus morbi. Для досягнення оптимального результату терапії БНС важливим є комплексний підхід до лікування із застосуванням усіх можливих дієвих методик.

Список літератури

1. Abbie L. A. Binch. Nerves are more abundant than blood vessels in the degenerate human intervertebral disc. / Abbie L. A. Binch, Ashley A. Cole, Lee M. Breakwell, Antony L. R. Michael, Neil Chiverton, Laura B. Creemers, Alison K. Cross, and Christine L. Le Maitre // Arthritis Research Therapy. - 2015. - № 17(370). - P. 1-10.
2. Albert HB. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema [Modic type 1 changes]: a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy / Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. // Eur Spine J. - 2013. - № 22(4). - P.697-707.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404353
3. Albert HB. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? / Albert HB, Lambert P, Rollason J, Sorensen JS, Worthington T, Pedersen MB, Nørgaard HS, Vernallis A, Busch F, Manniche C, Elliott T. // European Spine Journal. - 2013. - №22(4). -P.690-696.
http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00586-013-2674-z
4. Alkhatib B. Acute mechanical injury of the human intervertebral disc: link to degeneration and pain / Alkhatib B, Rosenzweig DH, Krock E, Roughley PJ, Beckman L, Steffen T, Weber MH, Ouellet JA, Haglund L. // Eur Cell Mater. - 2014. - № 28. - P.98-110.
5. Amelia A. Mutso. Reorganization of hippocampal functional connectivity with transition to chronic back pain / Amelia A. Mutso, Bogdan Petre, Lejian Huang, Marwan N. Baliki, Souraya Torbey, Kristina M. Herrmann, Thomas J. Schnitzer, and A. Vania Apkarian // Neurophysiol. - 2014. - № 111. - P.1065–1076.
6. Apkarian AV. Pain perception in relation to emotional learning / Apkarian AV // Current Opinion in Neurobiology. - 2008. - №18. - P.464-468.
7. Apkarian AV. Towards a theory of chronic pain / Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY // Prog Neurobiol. - 2009. - № 87(2). - P. 81-97.
8. Apkarian AV. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain / Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN // Pain. - 2011. - № 152. - P.49-64.
9. Austin RJ. Mometasone furoate is a less specific glucocorticoid than fluticasone propionate / Austin RJ, Maschera B, Walker A, Fairbairn L, Meldrum E, Farrow SN, Uings IJ // Eur Respir J. - 2002. - № 20. - P.1386–1392.
10. Baliki MN. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain / Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV // Nat Neurosci. - 2012. - № 15. - P.1117–1119.
11. Benedicenti S. Intracellular ATP level increases in lymphocytes irradiated with infrared laser light of wavelength 904 nm. / Benedicenti S, Pepe IM, Angiero F, Benedicenti A. // Photomed Laser Surg. - 2008. - № 26. - P.451-453.
12. Boggio PS. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study / Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, Cecilio S, Valasek C, Bajwa Z, et al. // Clin J Pain. - 2009. - № 25. - P.691–695.
13. Brown MF. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease / Brown MF, Hukkanen MV, McCarthy ID, Redfern DR, Batten JJ, Crock HV, Hughes SP, Polak JM J Bone // Joint Surg Br. - 1997. - № 79. - P.147-153.
14. Brunoni AR. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation / Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG,

Fregni F. // Int J Neuropsychopharmacol. - 2011. - № 14. - P.1133–1145.
15. Burnett AF. Spinal kinematics and trunk muscle activity in cyclists: a comparison between healthy controls and non-specific chronic low back pain subjects-a pilot investigation / Burnett AF, Cornelius MW, Dankaerts W, O'sullivan PB. // Man Ther. - 2004.- № 9(4). - № 211-219.
16. Carvalho MM. Mesenchymal stem cells in the umbilical cord: Phenotypic characterization, secretome and applications in central nervous system regenerative medicine / Carvalho MM, Teixeira FG, Reis R, Sousa N, Salgado AJ. // Current Stem Cell Research & Therapy. - 2011. - № 6. - P.221-228.
17. Cherkin DC. A review of the evidence for the effectiveness, safety, and cost of acupuncture, massage therapy, and spinal manipulation for back pain / Cherkin DC, Sherman KJ, Deyo RA, Shekelle PG // Ann Intern Med. - 2003. - № 138(11). - P.898-906.
18. Chen J. Efficacy of low-level laser therapy in the treatment of TMDs: a meta-analysis of 14 randomised controlled trials / Chen J, Huang Z, Ge M, Gao M. // Jornal of Orall Rehabilitation. - 2015. - № 42(4). - P.291-299.
19. Chou D. Degenerative magnetic resonance imaging changes in patients with chronic low back pain: a systematic review. Chou D, Samartzis D, Bellabarba C, Patel A, Luk KD, Kisser JM, Skelly AC // Spine. - 2011. - № 36. - P.43-53.
20. de Schepper EI. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: The influence of age, gender, and individual radiographic features / de Schepper EI, Damen J, van Meurs JB, Ginai AZ, Popham M, Hofman A, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM // Spine. - 2010.- № 35. - P.531-536.

Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения боли в спине.

Петренко Н.С.
пошукач кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Свиридова Н.К.
д.мед.н., професор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Парнікоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Довгій І.Л.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Сулік Р.В.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Ханенко Н.В.
к.мед.н., асистент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Інгула Н.О.
Аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Свистун В.Ю.
клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме
Хроническая боль внизу спины (БНС) остается самой распространенной в мире причиной потери работоспособности. Количество людей, страдающих от этого заболевания ежегодно увеличивается, что делает его серьезной социоэкономической проблемой. В статье рассмотрены последние сведения объясняющие механизмы БНС, основанные на взаимодействии механических, биологических и химических воздействий на межпозвоночный диск (МПД).
Доказано, что усиленная иннервация дегенерированных МПД является одним из основных компонентов развития болевого синдрома при дегенеративных процессах в МПД. Существует гипотеза, что реорганизация внутренних и внешних связей определенного участка гиппокампа играет роль в переходе боли от подострой до хронической стадии, что было обнаружено в исследуемых с хронической болью в спине с помощью функциональной МРТ.
Описаны современные стратегии лечения БНС с помощью мезенхимальных стволовых клеток. Восстановление количества здоровых клеток в МПД приводит к нормализации содержания межклеточного матрикса и нормализации самой морфологии диска.
БНС усиливается при воспалении ганглия пояснично-спинномозгового корешка как следствие иммунологического ответа на патологический процесс в пульпозном ядре. В данной ситуации использование кортикостероидов в сочетании с блокаторами минералокортикоидных рецепторов является эффективным методом лечения БНС. В статье описан метод низковолновой лазеротерапии и ее основные принципы действия, которые широко используются в настоящее время для лечения боли, вызванной патологией опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: боль в спине, межпозвоночный диск, иннервация, провоспалительные цитокины, фактор роста нервов, стволовые клетки, кортикостероиды, лазеротерапия.

Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of back pain.

N. Svyrydova, M. Petrenko.

Department of Neurology and Reflexology Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

Chronic lower back pain (LBP) is the most widespread in the world cause of disability. The number of people suffering from this disease increases every year, making it a serious socioeconomic problem. The article deals with the latest information on BNS explain the mechanisms that are based on the interaction of mechanical, biological and chemical effects on the intervertebral disc (IVD). Proved that increased innervation degenerative IVD is one of the main components of pain in degenerative processes in IVD. There is a hypothesis that the reorganization of internal and external communications of certain areas of the hippocampus plays a role in the transition from pain subacute to chronic stage that was found in the investigated with chronic back pain using functional MRI.

The modern treatment strategy LBP using mesenchymal stem cells. Restoration number of healthy cells in IVD leads to normalization of intercellular matrix and normalization of the morphology of the disc.

LBP increases in inflammation of the lumbar spinal root ganglion as a result of immune response to the pathological process in the nucleus pulposus. In this situation, the use of corticosteroids in combination with a mineralocorticoid receptor blockers are an effective treatment for LBP.

The article describes a method low wave laser therapy and its main operating principles that are widely used today to treat pain caused by disorders of the musculoskeletal system.

Keywords: pain in the back, intervertebral disc, innervation, proinflammatory cytokines, growth factors nerves, stem cells, corticosteroids, laser therapy.

УДК 615.03:616-092.9.001.8

Вплив трофіну на рецепторні структури внутрішнього вуха морських свинок

Тімен Г.Е.
ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченко НАМН України»
(дир. – академік Д.І. Заболотний)

Голод О.М.
ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченко НАМН України»
(дир. – академік Д.І. Заболотний)

Руденька К.Л.
ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченко НАМН України»
(дир. – академік Д.І. Заболотний)

Резюме
В останні роки все більшу увагу приділяють препаратам, у склад яких входять нейротрофічні фактори. Серед таких препаратів є Трофін - суспензія з ембріональної нервової тканини людей. Проведені дослідження засвідчили, що препарат Трофін володіє протекторними властивостями, нівелюючи тим самим розвиток гострої гентаміцинової сенсоневральної приглухуватості. Доказовою базою слугував метод отоакустичної емісії, який вперше в Україні був використаний в ході експерименту і дав можливість щоденно контролювати функціональні зміни зовнішніх волоскових клітин кортієвого органу морських свинок.

Ключьові слова: дослідження, рецепторні структури внутрішнього вуха.

З кожним днем зростає кількість лікарських препаратів, токсична дія яких впливає на внутрішнє вухо і призводить до порушення слуху. Особливо це актуально, коли неможливо відмовитися від застосування таких лікарських засобів, у зв'язку з тим, що призначають за життєвими показаннями (онкологічні захворювання, тяжкий перебіг інфекційних захворювань, перебування в реанімації). Найчастіше у клініці використовують аміноглікозидні антибіотики (гентаміцину сульфат, канаміцин, амікацин, неоміцин, тобраміцин), саліцилати, діуретики, препарати платини при онкозахворюваннях та ін., які призводять до важких та незворотних токсичних уражень внутрішнього вуха, що найчастіше розвиваються у пацієнтів, які мають ниркову недостатність, у вагітних, новонароджених і немовлят. Має значення також одночасне використання двох препаратів, тривалість курсу (понад 10 днів), дози та супутні захворювання [1-7].

Кількість хворих зі зниженням слуху стрімко зростає та призводить до постійного пошуку нових препаратів лікування та профілактики. В останні роки, для пошуків ефективного медикаментозного лікування хворих з порушеннями слуху, все більшу увагу приділяють препаратам, у склад яких входять нейротрофічні фактори. Серед таких препаратів, нашу увагу привернула суспензія з ембріональної нервової тканини, створена у ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України» за методикою Цимбалюка В.І. та Васильєвої І.Г. (2001р.) [8]. «Трофін» – екстракт з ембріональної нервової тканини людей, 4-6 тижнів гестації, який отримують з абортивного матеріалу. Завдяки наявності у препараті нейротрофічних факторів, суспензія має нейропротекторні та нейростимулюючі властивості, що підтверджено у ході успішної клінічної апробації при дитячому церебральному паралічі, ішемічному інсульті, черепно-мозковій травмі, паркінсонізмі та розсіяному склерозі [9-12].

Вивчення впливу будь-якого медикаментозного препарату, механізм дії якого може позитивно вплинути на стан внутрішнього вуха, повинен мати відповідну доказову базу. На сучасному рівні – це морфологічні та функціональні дослідження. До останніх відносяться: коротколатентні викликані слухові потенціали (КСВП) та отоакустична емісія (ОАЕ). На превеликий жаль, останній метод дослідження широко використовується лише в західних країнах. В той же час, в доступних вітчизняних літературних джерелах, нами не знайдено жодної згадки про використання ОАЕ у експериментальних тварин і це незважаючи на те, що даний метод є неінвазивним, на відмінну від КСВП.

Отоакустична емісія, запропонована D. T. Kemp у 1978, представляє собою мікромеханічну відповідь на звуковий стимул зовнішніх волоскових клітин Кортієвого органу, яка за допомогою високочутливого мікрофону реєструється у зовнішньому слуховому проході [13]. Характеризується ОАЕ рівнем звукового тиску (інтенсивність, амплітуда)

та вимірюється у дБ за допомогою скринінгових та клінічних приладів.

За класифікацією Probs (1990) розрізняють спонтанну та викликану ОАЕ. Викликана, в свою чергу, поділяється на затриману викликану ОАЕ, ОАЕ на частоті продуктів спотворення та ОАЕ на частоті стимуляції [14]. Серед видів викликаної ОАЕ, нами було вибрано ОАЕ на частоті продуктів спотворення, так як саме даний вид дозволяє почастотно охарактеризувати функціональну збереженість зовнішніх волоскових клітин. Тест ОАЕ на частоті продуктів спотворення (DPOAE - англ.) – це акустичні сигнали, які можуть бути визначені у зовнішньому слуховому ході об'єкта з нормально функціонуючими зовнішніми волосковими клітинами (ЗВК) після стимуляції слухової системи двох чистих тонів f1 та f2. Емісія, яка виникає у результаті цього, являється продуктом спотворення тону на частоті 2f1 - f2.

Метою роботи являлось вивчення об'єктивної оцінки функціональної активності зовнішніх волоскових клітин під час впливу трофіну на фоні аміноглікозидного ототоксикозу на рецепторний стан внутрішнього вуха експериментальних тварин.

Матеріал та методики обстеження.

Експериментальні дослідження виконані на 28 здорових статевозрілих морських свинках, вагою від 250 до 900 г. Морські свинки розподіллено на чотири групи. I група (6 тварин, 12 вух) - інтактні тварини, II (6 шт., 12 вух) - тварини, які отримували розчин трофін в дозі 0,4 мг/кг, внутрішньом'язово через день упродовж 14 днів та III (10 тварин, 20 вух) - штучно моделювали патологічний процес глухоти за допомогою ототоксичного антибіотика аміноглікозидного ряду – гентаміцину сульфат, який вводився щоденно протягом 14 днів з розрахунку 50 мг/кг ваги. Морські свинки IV групи (6 тварин, 12 вух) щоденно отримували аміноглікозидний антибіотик у вищезазначеній дозі протягом 14 днів (аналогічно III групі) та трофін внутрішньо м'язово, в дозі 0,4 мг/кг ваги, через день протягом 14 днів.

Всім дослідним тваринам як на початку експерименту, так і по його закінченню, слухову функцію визначали за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (DPOAE - англ.) на приладі «Audera» фірми «Grason-Stadler» (США).

Даний тест дозволяє почастотно характеризувати функціональну збереженість зовнішніх волоскових клітин в діапазоні від 0,5 кГц до 12 кГц, так як саме у морських свинок слухове сприйняття зміщене в сторону високочастотних звуків максимально досягаючи до 10 кГц.

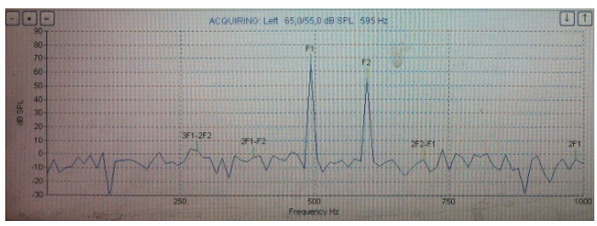
Дослідження проводилось по черзі кожній тварині з двох сторін по індивідуально-діагностичних вимірах, без введення у медикаментозний сон. Час обстеження в середньому тривав 5-7 хвилин.

Реєстрація ОАЕ виконувалась у звукоізольованому приміщенні, після ретельної обтурації зовнішнього слухового ходу стандартною індивідуальною вкладкою грибоподібної форми окремо на кожному вусі (рис. 1).

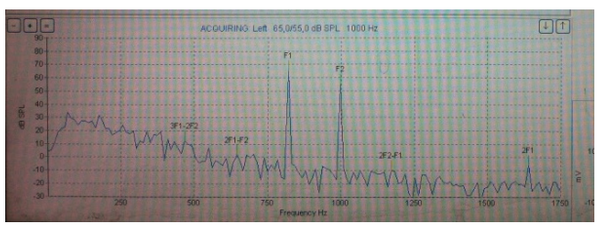


Рисунок 1. Реєстрація ОАЕ у морської свинки «Audera» фірми «Grason-Stadler» (США).

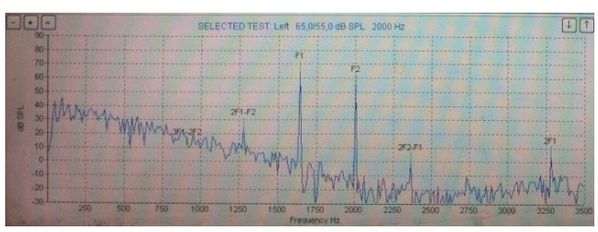
Отримані результати фіксувались приладом. Інтенсивність парних стимулів на вказаних частотах складала 65-55 дБ (РЗТ) при співвідношенні частот 1,22 (рис. 2).



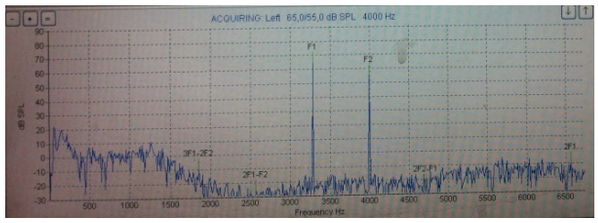
595 Гц



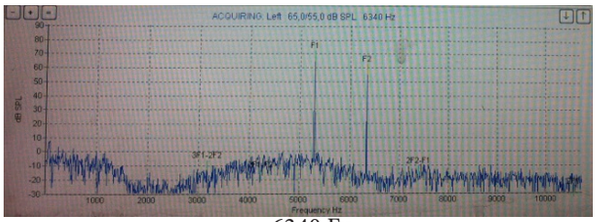
1000 Гц



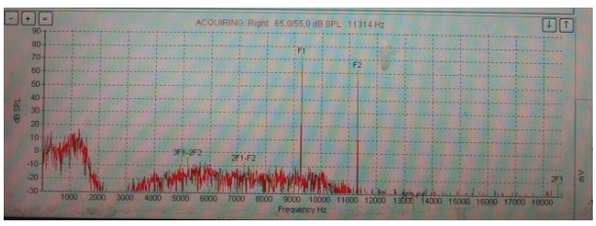
2000 Гц



4000 Гц



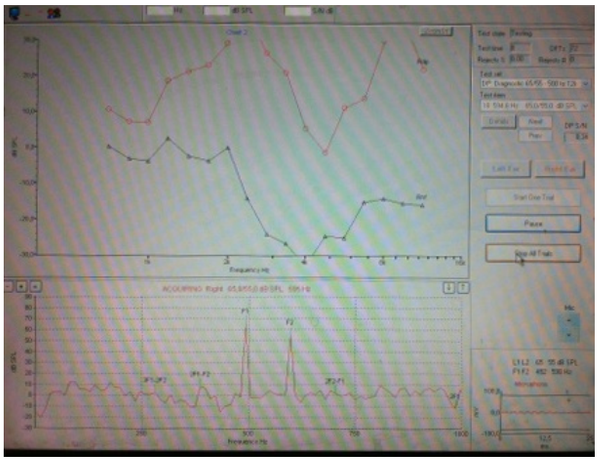
6340 Гц



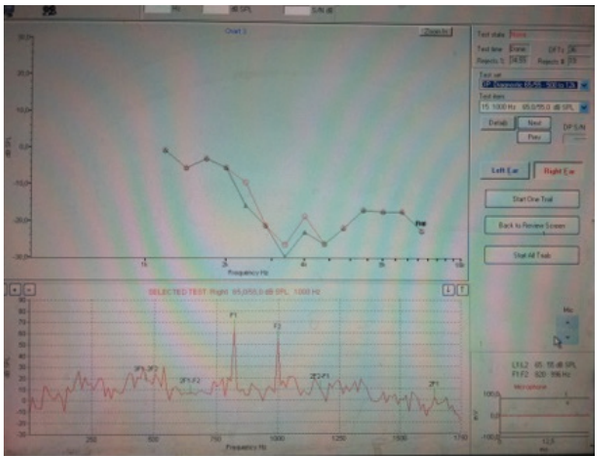
11314 Гц

Рисунок 2. Вигляд стимулу для отримання ОАЕ на частоті продуктів спотворення на різних частотах тестування на приладі «Audera» фірми «Grason-Stadler» (США).

Позитивною реєстрація ОАЕ вважалась за умов рівня амплітуди по шкалі не нижчою мінус 10 дБ РЗТ та співвідношенням сигнал/шум вищим 6 дБ на частоті вимірювання (рис. 3).



а)



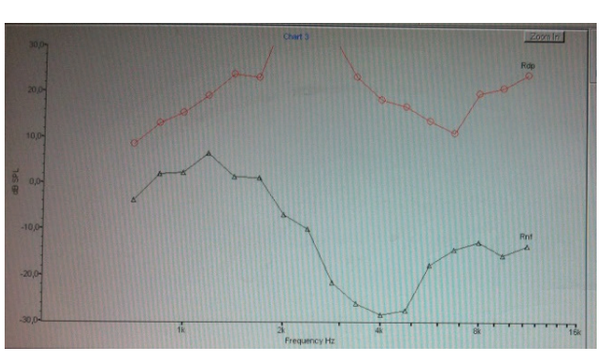
б)

Рисунок 3. Приклад позитивної (а) і негативної (б) реєстрації ОАЕ у морської свинки.

Результати дослідження

На початку проведення експерименту, всі 28 морських свинок були рухливі, активні, їх шерсть блискуча, гладка. Ознак соматичної та отомікроскопічної патології не виявлено. Рефлекс Preyer'a позитивний. Дослідні тварини I (інтактні), II (трофін внутрішньом'язово в дозі 0,4 мг/кг) та IV (модель СНП та внутрішньом'язове введення трофіну) групи протягом 14 днів знаходились під щоденним спостереженням, ніяких поведінкових змін та патологічних порушень у них не виявлено. В той же час, у тварин III (гентаміцин внутрішньом'язово в дозі 50 мг/кг) групи, які отримували аміноглікозидний антибіотик гентаміцин, в дозі 50 мг/кг, починаючи з 8-9 доби дослідження, з'являлися ознаки інтоксикації, які проявлялись в'ялістю, зниженням рухливості, частим діурезом та слабопозитивним рефлексом Preyer'a. На 12-14 добу експерименту у 4 морських свинок (з вагою 250 г на початку експерименту) з'явилися випадіння шерсті пасмами, неконтрольована дефекація, різке зменшення ваги до 50 % та відсутній рефлекс Preyer'a.

Оцінка слухової функції за допомогою ОАЕ на частоті продуктів спотворення на апараті «Audera» у всіх 28 морських свинок було зафіксовано в діапазоні частот 0,5 - 12 кГц, в окремих випадках - починаючи з частот 0,7 - 1,0 кГц до початку експерименту. У переважній більшості випадків, крива ОАЕ графічно мала хвилястий вигляд, досягаючи максимуму амплітуди понад 30-40 дБ в двох зонах частот 2,5-3 і 9-12 кГц, а на частоті 4 кГц демонструвала зубець-западину у 100 % випадків (рис. 4). Відносно зниження амплітуди ОАЕ на частоті 4 кГц існує припущення, що воно пов'язане із зниженням слухової чутливості тварин внаслідок довготривалого перебування в постійному шумі віварію.



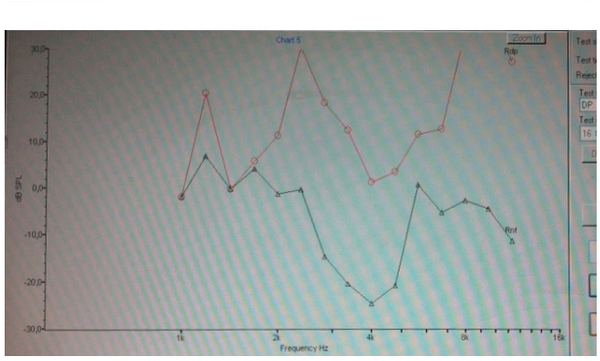


Рисунок 4. Графічний вигляд кривих ОАЕ у нормальночуючих морських свинок I, II, III та IV груп до початку експерименту.

При повторних перевірочних обстеженнях показники ОАЕ на однакових частотах не завжди були стабільними і в поодиноких випадках на окремих частотах змінювались у порівнянні з попередніми показниками на 5-10 дБ.

За даними реєстрації ОАЕ оцінювалась зміна слухової чутливості на частотах 2 кГц і 8 кГц та загальний вигляд графіку у всіх тварин I, II, III та IV груп (табл.1).

Таблиця 1

Середньостатистичні значення показників об'єктивної аудіометрії за даними реєстрації ОАЕ у тварин I, II, III та IV груп на початку експерименту.

№ групи	Показник	Кількість спостережень	Значення, M ± m
	Рівень амплітуди на частоті 2 кГц, дБ РЗТ	12	24,7 ± 6,87
I	Співвідношення сигнал/шум на частоті 2 кГц, дБ	12	24,8 ± 11,82
	Рівень амплітуди на частоті 8 кГц, дБ РЗТ	12	26,7 ± 5,87
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 8 кГц, дБ	12	33,5 ± 6,24
II	Рівень амплітуди на частоті 2 кГц, дБ РЗТ	12	22,1 ± 4,60
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 2 кГц, дБ	12	28,5 ±9,89
	Рівень амплітуди на частоті 8 кГц, дБ РЗТ	12	25,94±6,42
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 8 кГц, дБ	12	34,9±5,61
III	Рівень амплітуди на частоті 2 кГц, дБ РЗТ	20	23,7 ± 8,49
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 2 кГц, дБ	20	29,9 ±10,13
	Рівень амплітуди на частоті 8 кГц, дБ РЗТ	20	24,9 ± 6,13
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 8 кГц, дБ	20	32,2 ±7,02
IV	Рівень амплітуди на частоті 2 кГц, дБ РЗТ	12	22,4± 7,84
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 2 кГц, дБ	12	31,06± 10,11
	Рівень амплітуди на частоті 8 кГц, дБ РЗТ	12	24,68± 5,52
	Співвідношення сигнал/шум на частоті 8 кГц, дБ	12	32,37± 6,84

На початку експерименту у всіх морських свинок I (інтактні), II (трофін внутрішньом'язово в дозі 0,4 мг/кг), III (гентаміцин внутрішньом'язово в дозі 50 мг\кг) та IV (модель СНП та внутрішньом'язове введення трофіну) груп функціональних змін слухового аналізатора не було виявлено (рис. 5). Однак, після закінчення експерименту лише у тварин I, II та IV груп відмінностей від початкових даних ОАЕ не спостерігалось, що також було підтверджено і патоморфологічними дослідженнями равлика мурчаків в наших попередніх роботах [15,16].

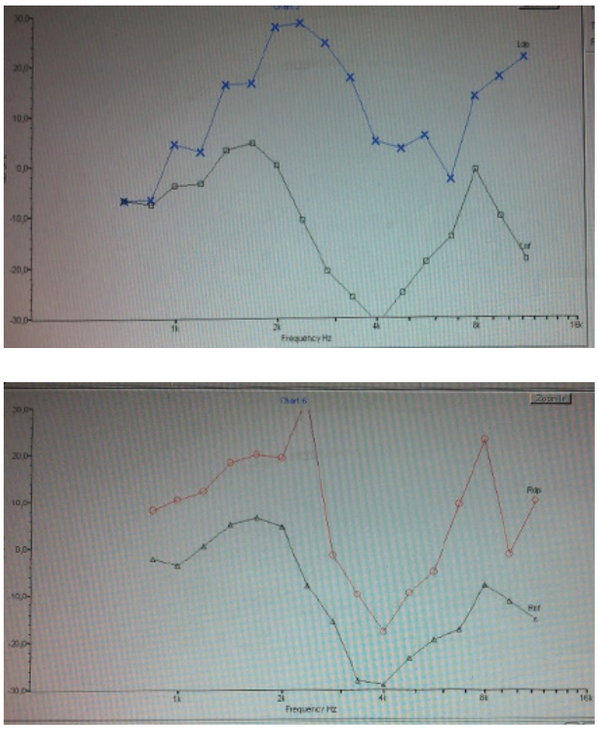


Рисунок 5. ОАЕ у морських свинок I групи по закінченню експерименту.

У той же час, на 15-й день експерименту, у тварин III групи, яким після штучно змодельованого аміноглікозидного ототоксикозу, проводили повторно ОАЕ, було виявлено пригнічення функції зовнішніх волоскових клітин у звуженому діапазоні частот після дії гентаміцину, а у 4 тварин, з масою тіла менше 200 г, взагалі відсутня позитивна реєстрація ОАЕ на діапазоні частот 6 та 8 кГц (табл. 2).

Таблиця 2

Середньостатистичні значення показників об'єктивної аудіометрії за даними реєстрації ОАЕ у тварин III групи, що отримували гентаміцин у дозі 50 мг/кг протягом 14 діб.

Показник	Значення, M ± m		Критерій достовірності,
	до (n=20)	після (n=20)	
Рівень амплітуди на частоті 2 кГц, дБ РЗТ	23,7 ± 8,49	9,06 ± 4,87	P < 0,05
Співвідношення сигнал/шум на частоті 2 кГц, дБ	29,9 ±10,13	19,14 ± 9,62	P < 0,05
Рівень амплітуди на частоті 8 кГц, дБ РЗТ	24,9 ± 6,13	16,45±9,56*	P < 0,05
Співвідношення сигнал/шум на частоті 8 кГц, дБ	32,2 ± 7,02	27,32±6,38*	P < 0,05

Примітка * - показник підрахований у 6 тварин (12 вух).

Також, у тварин III групи за даними ОАЕ відсутній акустичний інтервал між кривими виміру шумового рівня та амплітудою продуктів спотворення, що свідчить про ураження зовнішніх волоскових клітин (рис. 6).

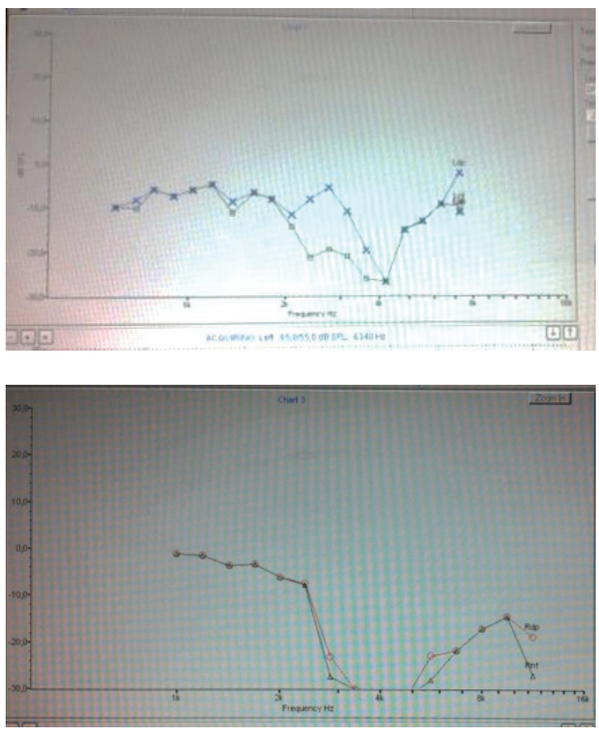


Рисунок 6. Вигляд кривої ОАЕ у морської свинки II групи після дії гентаміцину, 50 мг/кг ваги протягом 2 тижнів.

Висновки. Таким чином, використання вітчизняного препарату Трофін, дозволило нівелювати ототоксичну дію аміноглікозидного антибіотика гентаміцин, що беззаперечно вказує на його протекторну дію. Доказовою базою чого і слугувала отоакустична емісія, яка являється неінвазивним функціональним дослідженням тонотопічної характеристики слухової функції у дослідних тварин, що не потребує седації, на відміну від коротколатентних слухових викликаний потенціалів, що в свою чергу, не лише скорочує тривалість обстеження, а й дає можливість щоденно контролювати функціональний стан рецепторного апарату внутрішнього вуха морських свинок.

Література:

1. Scott P.M.J., Griffiths M.V. A clinical review of ototoxicity// Clin Otolaryngol. – 1994. - Vol. 19. – P. 465-475.
2. Matz G.J. Aminoglycoside cochlear ototoxicity// Otol. Clin. – 1993. - Vol. 26(5). – P.605-713.
3. Roberts J.A., Norris R., Paterson D.L., Martin J.H. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials// British journal of clinical pharmacology. - 2012. - Vol.73. – P. 27-36.
4. Tokgoz B., Somdas M.A., Ucar C., Kocyigit I., Unal A., et al. Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD// Renal failure. - 2010. - Vol. 32. – P.179-84.
5. Allen U. D., MacDonald, N., Fuite, L., Chan, F., Stephens, D. Risk factors for resistance to 'first-line' antimicrobials among urinary tract isolates of Escherichia coli in children// Canadian Medical Association Journal. - 1999. - Vol. 160. – P. 1436–40.
6. Nakashima T., Teranishi M. et al. Vestibular and cochlear toxicity of aminoglycosides-a review//Acta Otol. 2000. - Vol.120. – P.904-911.
7. Богомильский М.Р., Дьяконова И.Н., Рахманова И.В., Сапожников Я.М., Стаховская О.А., Тихомиров А.М. Электрофизиологическая оценка слуховой функции после введения цисплатина // Вестник отоларингологии.- 2010.- № 3.- с.24-26.
8. Патент 34141 А Україна. МПК А 61К 35/28. Спосіб отримання лікарського препарату з ембріонального мозку /Цимбалюк В.І., ВасильєваІ.Г. (Україна). — Заявл. 08.06.99; Опубл. 15.02.01 // Бюл. №1.
9. Цимбалюк В. І., Лісяний М. І., Маркова О. В., Пічкур Л. Д. Результати хірургічного лікування експериментального алергічного енцефаломієліту // Трансплантологія. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 115-117.
10. Цимбалюк В.І., Латишев Д.Ю., Пічкур Л.Д. Вплив нейротрансплантації на перебіг судомного синдрому у хворих з апалічним синдромом та його наслідками // Український нейрохірургічний журнал. – 2005.- № 4. – С. 90-93.
11. Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Парій К.С. Вивчення специфічності дії трансплантату на відновлення вмісту дофаміну у мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі // Вісн. наук. досліджень. — 2006. — №1. — С.116–119.
12. Сіпітий В.І., Кочін О.В., Петренко О.Ю. Експериментальне морфологічне та біохімічне обґрунтування застосування кріоконсервованих ембріональних нервових клітин у хірургічному лікуванні епілепсії // Український нейрохірургічний журнал. – 2005.- № 1. –С. 52-56.
13. Kemp D.T. Stimulated acoustic emission from within the human auditory system // J. Acoust. Soc. Am. – 1978. – Vol. 64. – P.1386-1391.
14. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. – М.: Медицина. – 2013. – с. 676.
15. Тімен Г.Е., Бєлоусова А.О., Руденька К.Л., Вінничук П.В., Чубко С.П. Терапевтична дія трофіну та глутаргіну при аміноглікозидному ототоксикозі (морфологічне дослідження)//Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. - № 5. – с. 13-21.
16. Цымбалюк В.И., Тимен Г.Э., Белоусова А.А., Винничук П.В., Руденька Е.Л. Нейротрофические факторы и их влияние на течение экпериментальной нейросенсорной тугоухости//Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – т. 6.- № 1. – с. 77- 86.

Влияние трофина на рецепторные структуры внутреннего уха морских свинок

Тимен Г.Э.
ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И.Коломийченко НАМН Украины» (дир. – академик Д.И. Заболотный)

Голод А.Н.
ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И.Коломийченко НАМН Украины» (дир. – академик Д.И. Заболотный)

Руденька Е.Л.
ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И.Коломийченко НАМН Украины» (дир. – академик Д.И. Заболотный)

Резюме

В последние годы большое внимание уделяют препаратам, в состав которых входят нейротрофические факторы. Одним из таких препаратов есть Трофин - суспензия из эмбриональной нервной ткани людей. Проведенные исследования показали, что препарат Трофин обладает протекторными свойствами, нивелируя тем самым развитие острой гентамициновой нейросенсорной тугоухости. Доказательной базой служил метод отоакустической эмиссии, впервые в Украине был использован в ходе эксперимента, и который дает возможность ежедневно контролировать функциональные изменения наружных волосковых клеток кортиевого органа морских свинок.

Ключевые слова: исследования, рецепторные структуры внутреннего уха.

The impact of trofin in receptor structures on the inner ear of guinea pigs

Timen G.
Institute of Otolaryngology named after Prof. A.I. Kolomiychenko of NAMS of Ukraine, SI
Golod A.
Institute of Otolaryngology named after Prof. A.I. Kolomiychenko of NAMS of Ukraine, SI
Rudenka K.
Institute of Otolaryngology named after Prof. A.I. Kolomiychenko of NAMS of Ukraine, SI

Resume
In recent years, more attention is paid to coarse dispersion, which includes neurotrophic factors. These coarse dispersions include Trofin - coarse dispersion of human embryonic nerve tissue. Past studies showed that the drug has Trofin protective properties, thus leveling development of sensorineural hearing loss. Evidence base served as a method of otoacoustic emissions for the first time in Ukraine was used in the experiment and allows to monitor daily changes in external hair cells spiral organ of guinea pigs.

Key words: experiment, receptor structures on the inner ear.

616.831-005.4-036.1-07-092

Стан системи глутатіону у гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку

Демченко А.В.
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Резюме
Мета роботи – вивчити систему глутатіону (рівень відновленого глутатіону та активність глутатіонзалежних ферментів) у гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку (ХІМ). Обстежено 287 пацієнтів на ХІМ та 50 здорових осіб без ознак цереброваскулярного захворювання, з використанням клініко-нейропсихологічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Встановлено достовірне зниження концентрації відновленого глутатіону, зниження активності глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази та підвищення активності глутатіонтрансферази у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем відновленого глутатіону та віком пацієнтів (r=-0,34, p<0,0001), стадією дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) (r=-0,50, p<0,0001), товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій (r=-0,29, p=0,009), рівнем гомоцистеїну (r=-0,81, p<0,0001), а також рівнем глутатіонпероксидази та стадією ДЕ (r=-0,39, p<0,0001), рівнем гомоцистеїну (r=-0,60, p<0,0001).

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, відновлений глутатіон, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) займають провідне місце серед основних причин смертності та інвалідності населення [4,8]. За період 2000-2010 р.р. кількість ЦВЗ в Україні збільшилась з 3,4 до 4,5% [4]. Їх поширеність сталася за рахунок збільшення хронічних, повільно прогресуючих форм ЦВЗ, які позначаються у вітчизняній літературі та клінічній практиці терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ). ДЕ – це синдром багатовогнищевого (дифузного) ураження головного мозку, який обумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю та/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу (дисгемія, транзиторна ішемічна атака, інсульт) і характеризується повільним прогресуючим перебігом з розвитком поступово наростаючих дефектів функцій мозку [10].

На сьогодні для науковців актуальним є вивчення молекулярно-біохімічних аспектів розвитку церебральної ішемії та розробка ефективної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції цієї патології [2]. При ішемії основну роль в ураженні нейронів головного мозку відіграє оксидативний стрес, який виникає в умовах підвищеної продукції активних форм кисню як внутрішньоклітинно, так і поза клітиною. Розвиток оксидантного стресу є результат порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів та активністю антиоксидантних ферментів. У системі антиоксидантного захисту та редокс-залежній регуляції значна роль належить системі глутатіону: відновленому глутатіону (ВГ) та глутатіонзалежним ферментам. За останнє десятиліття виявлені принципово нові особливості участі глутатіонзалежних ферментів: глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР) в процесах проліферації, апоптозу, фолдинга білка, клітинного сигналінгу [2,12,13,14]. ВГ є важливим внутрішньоклітинним антиоксидантом та відіграє особливу роль у підтримці клітинного редокс-статусу за рахунок участі у тіол-дисульфідному обміні, що забезпечує регуляцію цілого ряду функцій клітини, в першу чергу регуляцію генної експресії, активності окремих ферментів і ферментних систем. Зниження рівня ВГ нижче показників норми може служити індикатором порушення клітинного редокс-статусу [5].

Гомоцистеїн, як і інші тіолові сполуки, має прооксидантну активність, завдяки наявності в його складі тіольних груп (-SH). В основі розвитку оксидантного стресу при гіпергомоцистеїнемії лежать неферментативні окислювально-відновні реакції, які каталізуються іонами металів. В процесі окислення тіольних груп гомоцистеїна утворюються вільні радикали O2 та H202, які ініціюють перекисне окислення ліпідів, що і призводить до пошкодження ендотеліальних клітин і утворення окислених ліпопротеїдів плазми [1,2].

На сьогоднішній день немає єдиного трактування кількісного впливу глутатіону та активності глутатіонзалежних ферментів на організм людини. Різні зміни їх концентрацій внаслідок лікування, як збільшення, так і зменшення, трактуються як позитивні.

Глутатіон є потенційним резервом нейротоксичних амінокислот глутамату і цистеїну, які при ішемії головного мозку беруть участь в уражені нейронів [11,13]. Важлива роль системи глутатіону у патогенезі ХІМ доведена у ряді клінічних досліджень, але не досліджені його зміни при різних стадіях ДЕ, в залежності від вираженості когнітивних розладів (КР) і стану судинної стінки у хворих на ХІМ.

Мета роботи – вивчити систему глутатіону (рівень відновленого глутатіону та активність глутатіонзалежних ферментів) у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ.

Матеріал і методи обстеження.

Обстежено 287 пацієнтів на ХІМ (основна група), серед них 186 жінок та 101 чоловік. Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з артеріальною гіпертензією. Середній вік пацієнтів – 55,55±7,81 років. Діагноз формулювався у відповідності до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-Х та підтверджувався даними інструментального і лабораторного обстеження (комп'ютерної томографії/магнітно-резонансної томографії головного мозку, дуплексного сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідного спектру, коагулограми). Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 86 (29,96 %), ДЕ II ст. – 129 (44,95 %) та ДЕ III ст., внаслідок перенесеного інфаркту мозку, – 72 (25,09 %) осіб. Контрольну групу склали 50 клінічно здорових осіб (28 жінок та 22 чоловіка) без ознак ЦВЗ. Середній вік – 53,14±9,17 років.

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ДЕ за допомогою короткої шкали оцінки вищих психічних функцій – Mini Mental State Examination, батареї тестів на лобну дисфункцію, Монреальской шкали когнітивної оцінки.

Для проведення лабораторних досліджень забір крові проводився з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце після 12-годинного утримання від їжі. Концентрацію ВГ у гемолізаті еритроцитів пацієнтів визначали флюорометрично з ортофталевим ангідридом. Активність глутатіонзалежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ визначали спектрофотометрично [9]. Активність всіх досліджуваних ферментів перераховували на г гемоглобину (Hb). Вміст гомоцистеїну визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичних наборів "Axis Homocysteine EIA" (United Kingdom).

Дослідження стану брахіоцефальних судин здійснювали за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQ C-5 Premium (США).

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® forWindows 6.0» (StatSoftInc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення - M±SD або медіани та міжквартильного інтервалу – Me (Q1-Q3) залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників трьох незв'язаних вибірок проводили за допомогою непараметричного метода Краскеллу-Уоллісу з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного критерію Манна-Уітні. Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення.

В результаті проведеного дослідження встановлено достовірне зниження концентрації ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з цими показником у здорових осіб (табл. 1), що узгоджується з даними літератури [3,7]. Стосовно змін активності антиоксидантних ферментів у хворих на ХІМ в літературі наводяться суперечливі дані, як підвищення активності ГПО та ГТ і зниження ГР [3], так і зниження активності ферментів системи глутатіону у цієї категорії пацієнтів порівняно зі здоровими особами [7]. Так, за нашими даними, встановлено достовірне зниження активності ГР і ГПО та підвищення активності ГТ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб. Активація ГТ при ДЕ пов'язана з накопиченням продуктів пероксидації та оксидативним стресом на фоні гіпоксії внаслідок ішемії [3].

Таблиця 1

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіонзалежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ДЕ та здорових осіб

Показники	Хворі на ДЕ (n=287)	Здорові особи (n=50)	p
ВГ, ммоль/л	1,90 (1,70-2,20)	2,50 (2,30-2,70)	<0,0001
ГТ, мкмоль/(хв* г Hb)	3,41 (2,17-5,06)	2,36 (1,66-3,59)	0,0002
ГР, мкмоль/(хв* г Hb)	1,69 (1,28-2,00)	1,93 (1,54-2,41)	0,0001
ГПО, ммоль/(хв* г Hb)	16,81 (13,74-20,13)	21,67 (18,21-23,90)	<0,0001

Вміст гомоцистеїну у сироватці крові 137 пацієнтів на ХІМ склав 11,89 (8,00 – 14,76) мкмоль/л. Гіпергомоцистеїнемія (понад 15 мкмоль/л) діагностована у 24,1 % хворих на ДЕ. Встановлена вірогідно (p<0,0001) нижча концентрація ВГ у гемолізаті хворих на ХІМ з гіпергомоцистеїнемією – 1,40 (1,30 – 1,60) ммоль/л порівняно з пацієнтами, у яких був вміст ГЦ нормальний (до 10 мкмоль/л) та високий нормальний (10 – 15 мкмоль/л) - 1,90 (1,80 – 2,10) ммоль/л. Також виявлено достовірне (p<0,0001) зниження активності ГПО у гемолізаті еритроцитів хворих з гіпергомоцистеїнемією - 12,13 (10,93 – 13,42) ммоль/(хв* г Hb) порівняно з пацієнтами, у яких був вміст ГЦ нормальний та високий нормальний і склала 17,32 (15,67 – 20,99) ммоль/(хв* г Hb).

У хворих із гіпергомоцистеїнемією спостерігається більш суттєве зниження активності ГПО, що призвело до зниження рівня ВГ за рахунок його окислення, яке відбувається за участю гомоцистеїну плазми крові. Тим самим ці зміни порушують захисні механізми клітини від оксидативного стресу. Отримані нами результати дослідження узгоджуються і з даними інших авторів [1,2].

У міру прогресування стадій ДЕ (табл. 2) встановлено вірогідне поступове зниження концентрації ВГ та активності ГПО, суттєве зниження активності ГР відмічено лише у хворих на ДЕ 3 ст. Однак, виявлено достовірне підвищення активності ГТ у хворих на ДЕ 2 ст. та ДЕ 3 ст. порівняно з пацієнтами на ДЕ 1 ст. Після проведенного нейропсихологічного тестування у обстежених хворих були виявлені легкі (39,0 %) та помірні (51,9 %) КР. Збережені когнітивні функції спостерігалися лише у 9,1 % осіб. У міру прогресування КР встановлено вірогідне зниження активності ГПО (p=0,002 за Краскеллу-Уоллісом) від 18,20 (14,94-20,20) ммоль/(хв* г Hb) у хворих без КР до 15,85 (12,59-18,50) ммоль/(хв* г Hb) у пацієнтів з помірними КР. А також виявлена достовірно нижча концентрація ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих із помірними КР – 1,90 (1,60 – 2,10) ммоль/л порівняно з пацієнтами із легкими КР – 2,00 (1,80 – 2,30) ммоль/л (p=0,001) та без КР – 2,10 (1,90 – 2,30) ммоль/л (p=0,003).

Таблиця 2

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіонзалежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ДЕ в залежності від стадії

Показники	ДЕ 1 ст. (n=86)	ДЕ 2 ст. (n=129)	ДЕ 3 ст. (n=72)	p	p 1-2	p 1-3	p2-3
ВГ ммоль/л	2,30 (1,90-2,50)	1,90 (1,80-2,10)	1,80 (1,50-2,00)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ГТ мкмоль/ (хв* г Hb)	2,97 (1,61-4,15)	3,54 (2,48-5,22)	3,67 (2,10-5,12)	>0,05	0,002	0,03	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г Hb)	1,76 (1,53-1,97)	1,70 (1,29-2,05)	1,44 (1,07-1,82)	0,004	>0,05	0,001	0,02
ГПО ммоль/ (хв* г Hb)	19,22 (16,57-23,19)	16,46 (13,37-19,34)	15,05 (12,21-17,33)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,02

Примітка:
p – вірогідність відмінностей за методом Краскеллу-Уоллісу;
p 1-2 – вірогідність відмінностей за тестом Манна-Уітні (1-а – 2-а стадії ДЕ);
p 1-3 – вірогідність відмінностей за тестом Манна-Уітні (1-а – 3-я стадії ДЕ);
p2-3 – вірогідність відмінностей за тестом Манна-Уітні (2-а – 3-я стадії ДЕ).

За результатами проведеного дуплексного сканування брахіоцефальних судин потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) понад 0,09 см відмічено у 82 (28,6 %) хворих на ХІМ. У цих пацієнтів виявлена достовірно нижча концентрація ВГ у гемолізаті еритроцитів (табл. 3) та спостерігалася тенденція до зниження активності ГПО.

Шляхом кореляційного аналізу виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем ВГ та віком пацієнтів (r=-0,34, p<0,0001), стадією ДЕ (r=-0,50, p<0,0001), товщиною КІМ артерій судин (r=-0,29, p=0,009), рівнем ГЦ (r=-0,81, p<0,0001); рівнем ГПО та віком пацієнтів (r=-0,19, p=0,001), стадією ДЕ (r=-0,39, p<0,0001), товщиною КІМ сонних артерій (r=-0,14, p=0,02), рівнем ГЦ (r=-0,60, p<0,0001).

Таблиця 3

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіонзалежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ДЕ в залежності від товщини КІМ

Показники	До 0,09 см (n=205)	Понад 0,09 см (n=82)	p
ВГ ммоль/л	2,00 (1,80-2,30)	1,85 (1,60-2,10)	0,0003
ГТ мкмоль/(хв* г Hb)	3,38 (2,13-4,97)	3,46 (2,30-5,10)	>0,05
ГР мкмоль/(хв* г Hb)	1,69 (1,28-1,99)	1,70 (1,28-2,02)	>0,05
ГПО ммоль/(хв* г Hb)	17,04 (13,88-20,72)	16,23 (12,59-19,03)	0,053

Таким чином, проведене дане клініко-лабораторне та інструментальне дослідження розширило уявлення про патогенетичні молекулярно-біохімічні аспекти ХІМ. Важливу роль у розвитку та прогресування стадій ДЕ відіграють порушення у системі глутатіону у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ. Тому, на сьогодні лабораторна діагностика з визначенням стану антиоксидантного захисту у пацієнта на ХІМ є актуальною та дозволяє вибір ефективної, патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції патологічних змін у системі глутатіону у цієї категорії пацієнтів із застосуванням нейрометаболічних препаратів з антиоксидантною дією.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено достовірне зниження концентрації ВГ, зниження активності ГР і ГПО та підвищення активності ГТ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб.
2. У міру прогресування стадій ДЕ встановлено вірогідне поступове зниження концентрації ВГ та активності ГПО у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ. Суттєве зниження активності ГР відмічено лише у хворих на ДЕ 3 ст. Також виявлено достовірне підвищення активності ГТ у хворих на ДЕ 2 ст. та ДЕ 3 ст. порівняно з пацієнтами на ДЕ 1 ст.
3. У міру прогресування КР встановлено вірогідне зниження активності ГПО, виявлено достовірно нижча концентрація ГВ у гемолізаті еритроцитів хворих із помірними КР порівняно з пацієнтами із легкими КР і збереженими когнітивними функціями.
4. У пацієнтів на ДЕ із потовщенням КІМ сонних артерій (понад 0,09 см) виявлена достовірно нижча концентрація ВГ у гемолізаті еритроцитів порівняно із хворими з нормальною товщиною КІМ сонних артерій.

Состояние системы глутатиона в гемолизате эритроцитов больных с хронической ишемией мозга

Демченко А.В.
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Резюме
Цель работы – изучить систему глутатиона (уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов) в гемолизате эритроцитов больных с хронической ишемией мозга (ХИМ). Обследовано 287 пациентов с ХИМ и 50 здоровых лиц без признаков цереброваскулярного заболевания, с использованием клинико-нейропсихологических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Установлено достоверное снижение концентрации восстановленного глутатиона, снижение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы и повышение активности глутатионтрансферазы в гемолизате эритроцитов больных с ХИМ в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем восстановленного глутатиона и возрастом пациентов (r=-0,34, p<0,0001), стадией дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) (r=-0,50, p<0,0001), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (r=-0,29, p=0,009), уровнем гомоцистеина (r=-0,81, p<0,0001), а также уровнем глутатионпероксидазы и стадией ДЭ (r=-0,39, p<0,0001), уровнем гомоцистеина (r=-0,60, p<0,0001).

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, восстановленный глутатион, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза.

Glutathione system state in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia

Demchenko A.V.
Zaporizhian state medical university, Zaporizhzhya city

Summary
The purpose of the work is to study a glutathione system (level of reduced glutathione and activity of glutathione-dependent enzymes) in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

It was examined 287 patients with CCI and 50 healthy people without any signs of cerebrovascular disease using clinical and neuropsychological, laboratory and instrumental methods of investigation. It was established a significant decrease of the reduced glutathione concentration, the decrease of glutathione reductase and glutathione peroxidase and the increase of glutathione transferase activity in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia in comparison with these rates among healthy people. It was established a negative correlated connection between the level of the reduced glutathione, the age of the patients (r=-0,34, p<0,0001), the stage of discirculatory encephalopathy (DE) (r=-0,50, p<0,0001), intima media complex thickness of carotid arteries (r=-0,29, p=0,009), the level of homocysteine (r=-0,81, p<0,0001) and also the level of glutathione peroxidase, the stage of DE (r=-0,39, p<0,0001) and homocysteine level (r=-0,60, p<0,0001).

Key words: discirculatory encephalopathy, reduced glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione transferase.

Література

1. Абрамова Е.А. Роль гомоцистеина плазмы крови в развитии сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа : автореферат … к.мед.н. Москва, 2009. – 25с.
2. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Е.А. Нагорная и др. – К.: Логос, 2015. – 512 с.
3. Верлан Н.В. Фармакологическая коррекция мексидолом свободно-радикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Н.В. Верлан, Т.В. Бараховская, Л.С. Колесниченко // Вестник Бурятского госуниверситета. – 2010. - №12. – С. 11 – 14.
4. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. - 2011. - №5(85). – С. 38-41.
5. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299 – 348.
6. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. химия. –2009. – Т. 55, Вып. 3. – С. 255–277.
7. Лемешко Е.Х. Система глутатиона и ее коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести / Е.Х. Лемешко, Л.С. Колесниченко, Н.В. Верлан др. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - №6. – С. 72 – 74.
8. Свиридова Н.К. Стратегия лечения когнитивных расстройств при хронической ишемии мозга и начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга / Н.К. Свиридова, Н.П. Павлюк // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2015. - №5. – С. 27 – 32.
9. Чекман И.С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции. Методические рекомендации / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Е.А. Нагорная и др. – К.: ООО «Издательство «Юстон», 2016. – 82 с.

10. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии. – 1985. – № 9. – С. 1281–1288.
11. Cutler R.G. Oxidative stress and aging: catalase is a longevitydeterminant enzyme / R.G. Cutler // Rejuvenation. Res. – 2005. – Vol. 8. – P.138-140.
12. Galano A. Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals / A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy // RSC Advances. – 2011. N 1. – P. 1763–1771.
13. Zimmerman C. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk / C. Zimmerman, K. Winnefeld, S. Streck et al. // Eur. Neurol. – 2004. – Vol. 51, № 3. – P.157-161.
14. Wu B. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery / B. Wu, D. Dong // Trends in Pharmacological Sciences. – 2012. - N 33. – P. 656 – 668.

Состояние системы глутатиона в гемолизате эритроцитов больных с хронической ишемией мозга

Демченко А.В.
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Резюме
Цель работы – изучить систему глутатиона (уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов) в гемолизате эритроцитов больных с хронической ишемией мозга (ХИМ). Обследовано 287 пациентов с ХИМ и 50 здоровых лиц без признаков цереброваскулярного заболевания, с использованием клинико-нейропсихологических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Установлено достоверное снижение концентрации восстановленного глутатиона, снижение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы и повышение активности глутатионтрансферазы в гемолизате эритроцитов больных с ХИМ в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем восстановленного глутатиона и возрастом пациентов (r=-0,34, p<0,0001), стадией дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) (r=-0,50, p<0,0001), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (r=-0,29, p=0,009), уровнем гомоцистеина (r=-0,81, p<0,0001), а также уровнем глутатионпероксидазы и стадией ДЭ (r=-0,39, p<0,0001), уровнем гомоцистеина (r=-0,60, p<0,0001).

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, восстановленный глутатион, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза.

Glutathione system state in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia

Demchenko A.V.
Zaporizhian state medical university, Zaporizhzhya city

Summary
The purpose of the work is to study a glutathione system (level of reduced glutathione and activity of glutathione-dependent enzymes) in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia (CCI). It was examined 287 patients with CCI and 50 healthy people without any signs of cerebrovascular disease using clinical and neuropsychological, laboratory and instrumental methods of investigation. It was established a significant decrease of the reduced glutathione concentration, the decrease of glutathione reductase and glutathione peroxidase and the increase of glutathione transferase activity in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia in comparison with these rates among healthy people. It was established a negative correlated connection between the level of the reduced glutathione, the age of the patients (r=-0,34, p<0,0001), the stage of discirculatory encephalopathy (DE) (r=-0,50, p<0,0001), intima media complex thickness of carotid arteries (r=-0,29, p=0,009), the level of homocysteine (r=-0,81, p<0,0001) and also the level of glutathione peroxidase, the stage of DE (r=-0,39, p<0,0001) and homocysteine level (r=-0,60, p<0,0001).

Key words: discirculatory encephalopathy, reduced glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione transferase.

Література

1. Абрамова Е.А. Роль гомоцистеина плазмы крови в развитии сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа : автореферат … к.мед.н. Москва, 2009. – 25с.
2. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Е.А. Нагорная и др. – К.: Логос, 2015. – 512 с.
3. Верлан Н.В. Фармакологическая коррекция мексидолом свободно-радикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Н.В. Верлан, Т.В. Бараховская, Л.С. Колесниченко // Вестник Бурятского госуниверситета. – 2010. - №12. – С. 11 – 14.
4. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І.С. Зозуля, А.І. Зозуля // Український медичний часопис. - 2011. - №5(85). – С. 38-41.
5. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299 – 348.

6. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. химия. –2009. – Т. 55, Вып. 3. – С. 255–277.
7. Лемешко Е.Х. Система глутатиона и ее коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести / Е.Х. Лемешко, Л.С. Колесниченко, Н.В. Верлан др. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - №6. – С. 72 – 74.
8. Свиридова Н.К. Стратегия лечения когнитивных расстройств при хронической ишемии мозга и начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга / Н.К. Свиридова, Н.П. Павлюк // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2015. - №5. – С. 27 – 32.
9. Чекман И.С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции. Методические рекомендации / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Е.А. Нагорная и др. – К.: ООО «Издательство «Юстон», 2016. – 82 с.
10. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии. – 1985. – № 9. – С. 1281–1288.
11. Cutler R.G. Oxidative stress and aging: catalase is a longevitydeterminant enzyme / R.G. Cutler // Rejuvenation. Res. – 2005. – Vol. 8. – P.138-140.
12. Galano A. Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals / A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy // RSC Advances. – 2011. N 1. – P. 1763–1771.
13. Zimmerman C. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk / C. Zimmerman, K. Winnefeld, S. Streck et al. // Eur. Neurol. – 2004. – Vol. 51, № 3. – P.157-161.
14. Wu B. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery / B. Wu, D. Dong // Trends in Pharmacological Sciences. – 2012. - N 33. – P. 656 – 668.

УДК 616.831-005-06

Особливості взаємовідносин між артеріальним тиском та судиннорухową функцією ендотелію у осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку.

Тріщинська М.А.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Головченко Ю.І.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Рябіченко Т.М.
Київська міська клінічна лікарня №9

Ключнікова О.А.
Київська міська клінічна лікарня №9

Бельська І.В.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Курочкін І.В.
Київська міська клінічна лікарня №9

Вступ. Церебро-васкулярна патологія у всіх її проявах (гостре порушення мозкового кровообігу і хронічна ішемія мозку) призводять до значної смертності та інвалідізації населення у нашій країні. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із головних судинних факторів ризику хронічної ішемії мозку (ХІМ).

Нами було проведено дослідження, метою якого була оцінка стану, щільності і характеру взаємозв'язків між показниками добового моніторингу АТ (ДМАТ) та біохімічними показниками судиннорухової функції ендотелію (ЕД) у пацієнтів з початковими проявами ХІМ.

Матеріал і методи. Нами було обстежено 116 осіб з початковими проявами ХІМ. Всім пацієнтам було проведене загально-клінічне, клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне та клініко-лабораторне обстеження, включаючи визначення біохімічних маркерів судиннорухової функції ендотелію ((ендотелін-1 (ЕТ-1) і нітрит)) та компресійна проба з метою оцінки потокозалежної вазодилятації (ПЗВД).

Результати та їх обговорення. Відсоток ПЗВД, отриманий в ході манжетової проби статистично значущо корелював із середній ПАТ вдень (r=-0,306, p=0,002) та з середнім ПАТ вночі (r=-0,327, p=0,001). Щільний зв'язок спостерігався між рівнем ЕТ-1 та показниками варіабельності АТ, при чому переважно вночі (сист. АТ, діаст.АТ, САТ і ПАТ). Рівень нітриту в основному був пов'язаний із показниками навантаження АТ (ІЧ та ІП). Досить значна щільність асоціативного зв'язку (за V Крамера =0,419-0,566) вказувала на клінічну значущість відносного ризику відхилення рівня нітриту за нормативні межі (розвитку ендотеліальної дисфункції) при збільшені навантаження систолічного і діастолічного АТ вдень та сист. АТ вночі.

Висновки. Було встановлено, що підвищення ПАТ у активний і пасивний період доби було пов'язано із розвитком судиннорухової ЕД. Виявлено, що збільшення рівня ЕТ-1 супроводжувалося підвищенням варіабельності сист. АТ вдень і вночі, діаст. АТ, ПАТ і САТ вночі. Спостерігалася тенденція до підвищення навантаження сист. АТ на тлі зниження рівня нітриту. Достатня щільність асоціативного зв'язку вказувала на тенденцію до розвитку судиннорухової ЕД при збільшені навантаження сист. АТ вдень та вночі.

Церебро-васкулярна патологія у всіх її проявах (гостре порушення мозкового кровообігу і хронічна ішемія мозку) призводять до значної смертності та інвалідізації населення у нашій країні. Патологія судин проявляється порушенням їх функції, а згодом і структури, але все починається з дисфункції ендотелію - внутрішнього моношару специфічних клітин, які вистилають усі судинні елементи організму та серце [15]. Ендотеліоцити є джерелом багатьох біологічно активних речовин, які обумовлюють ендокринні, паракринні та еукринні функції ендотелію [16]. Ендотеліальні клітини займають проміжне положення між кров'ю та тканинами органів, що

обумовлює їх залучення у цілий ряд фізіологічних процесів. Навколо внутрішнього шару ендотеліоцитів розташовані шари гладеньких м'язів, вплив на які зумовлює певний тонус судин. Ендотелій реагує на ряд гуморальних, нейрогенних та механічних стимулів (напруження зсуву току крові) шляхом вивільнення протилежно направлених діючих речовин, які обумовлюють як вазоконстрикцію (ангіотензин II, ендотелін I, тощо), так і вазодилятацію (простациклін, оксид азоту, тощо), через вплив на підлеглий шар гладеньких м'язів [3]. Крім того, ендотелій приймає активну участь у підтримці фізіологічного балансу у процесах запалення, агрегації тромбоцитів, тромбоутворення та проліферації гладеньких м'язів судин [1, 10].

Визначення рівнів речовин, які мають протилежно направлену дію і синтезуються ендотеліоцитами може надати інформацію про функціональний стан ендотелію [3]. «Золотим стандартом» для оцінки судинорухової функції ендотелію є тест на реактивну гіперемію (манженткова проба) або метод визначення потокозалежної вазодилятації (ПЗВД) [2]. Метод заснований на тому, що у відповідь на збільшення потоку крові у плечовій артерії після перетиснення судини підвищується напруження зсуву, активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), збільшується виділення окису азоту (NO) і відбувається вазодилятація (реактивна гіперемія). У випадку зниження рівня або зменшення біодоступності оксиду азоту спостерігається переважання протилежно направленого за дією впливу і відповідно зменшується ступінь вазодилятації або навіть вазоконстрікція [7].

Взаємозв'язок між одним із найбільш розповсюджених СФР артеріальною гіпертензією (АГ) та ендотеліальною дисфункцією має неоднозначний характер, оскільки порушення функції ендотелію може бути не тільки результатом, але і причиною АГ [4, 6, 11].

Визначення стану ендотеліальної функції має найбільшу цінність на початкових стадіях судинних захворювань, за наявності судинних факторів ризику (СФР), оскільки може надати інформацію про вираженість ураження судинної системи і необхідність більш жорсткого впливу на модифіковані СФР [5].

Мета дослідження. Нами було проведено дослідження метою якого була оцінка стану, щільності і характеру взаємозв'язків між показниками добового моніторингу АТ (ДМАТ) та біохімічними показниками судиннорухової функції ендотелію (ЕД).

Матеріал і методи. Нами було обстежено 116 особи (53 чоловіки та 63 жінок) середнього віку 49,4±8,1 років з СФР і відповідними початковими клінічними проявами ХІМ.

Всім пацієнтам проводилися загально-клінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні обстеження. У дослідження включалися особи без змін на МРТ головного мозку, а також пацієнти з криблюрами, поодинокими вогнищами ймовірно судинного походження, діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв, допускалася наявність локального лейкоареозису навколо передніх рогів і тіл бокових шлуночків. При включенні у дослідження перевага надавалася пацієнтам із легким ступенем церебральної і кіркової атрофії.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводився за допомогою пристрою АВРМ-04 (фірми «Meditech Ltd.», Угорщина), в якому використовувався осциллометричний метод вимірювання АТ. Апарат відповідав вимогам Британського гіпертонічного товариства (BHS) і Американської асоціації просування медичних інструментів (AAMI) та міг використовуватися у наукових дослідженнях. Тривалість ДМАТ становила 24-27 години. Усім обстеженим пацієнтам рекомендувалося вести звичайний за фізичною активністю режим дня та фіксувати зміни свого самопочуття, психоемоційні навантаження, час нічного сну і ранкового підйому у щоденнику самоконтролю. Інтервали вимірювання складали 15 хв. вдень і 30 хв. вночі. Первинна обробка даних проводилися за допомогою MediBase 1.42R (фірми «Meditech Ltd.»). Данні отримані в ході ДМАТ оцінювалися відповідно до нормативних показників наведених у міжнародних рекомендаціях [11, 14].

При оцінці даних, отриманих в ході ДМАТ, виділяли чотири основні групи показників: (1) середні величини (середній систолічний АТ (сист. АТ), середній діастолічний АТ (діаст. АТ), середній гемодинамічний АТ (САТ), середню частоту серцевих скорочень (ЧСС)), середній пульсовий тиск (ПАТ) за весь період вимірювання, протягом активного (день) та пасивного періодів (ніч); (2) індекси навантаження тиском - індекс часу (ІЧ, %- «pressure load») та індекс площі (ІП, мм рт. ст.*г/ 24г- «area under curve»). Показник ІЧ визначав відсоток часу, протягом котрого величина АТ перевищувала критичний («безпечний») рівень, тобто вказувала в якому відсотку часу (в нормі не більше 25%) від загальної тривалості моніторування (або кількості вимірюваній) АТ був вищий нормального, при цьому умовною межею норми для денного часу вважалася 135/85 мм рт. ст., а для нічного – 120/70 мм рт. ст. [8]; (3) показники добового ритму – ранковий підйом (критичною є швидкість 15 мм рт. ст. у годину для сист. АТ), максимальна величина різниці АТ у ранкові години, тобто приріст АТ у порівнянні з нічними годинами, не повинен становити більше 55 мм рт. ст.) та добовий індекс (ДІ), за яким визначали належність пацієнтів до категорії «діпперів» (dippers), «знижених діпперів» (reduced dippers), «овердіпперів діпперів» (over-dipper) та «нон-діпперів» (non-dippers) [9, 14]; (4) варіабельність АТ оцінювали за стандартним відхиленням (SD) у активний та пасивний періоди. Варіабельність розглядалася як підвищена, якщо

стандартне відхилення перевищувало нормативне значення хоча б одного із перерахованих параметрів: було більше 15 мм рт.ст. для сист. АТ і діаст. АТ у денний час або більше 14 мм рт. ст. у нічний час для сист. АТ і більше 12 мм рт.ст. – для нічного діаст. АТ [12, 13].

Функціональний стан ендотелію оцінювали за величиною приросту діаметру артерії або потокозалежної вазодилятації (ЕЗВД) плечової артерії за допомогою тесту на реактивну гіперемію [2]. Плечову артерію візуалізували ультразвуковим лінійним датчиком 7 МГц. За допомогою компресійної манжети, яку накачували на 10 мм рт. ст. вище систолічного АТ, блокували кровотік у плечовій артерії на 5 хвилин, а потім проводили швидку декомпресію. В режимі двомірного ультразвукового сканування датчиком високої роздільної здатності визначали зміну діаметру плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові через 1 хвилину. Різке підвищення кровотоку супроводжувалося підвищенням напруження зсуву, активацією eNOS і виділенням окису азоту, а відповідно зменшенням тонусу гладеньких м'язів судин. Прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією її дилатацію на 10% і більше від вихідного рівня. Судинна реакція розглядалася як патологічна у ситуаціях, коли приріст діаметру складав менше 10% від вихідного рівня або коли спостерігалася вазоконстрикція [5].

Визначення рівня ентдотеліну – 1 (ЕТ-1) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) на автоматичному біохімічному аналізаторі Labline-100 (WestMedica, Австрія) за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA (EIA-3420) DRG InstrumentsInc., (США). Імуноферментний аналіз (ІФА, ELISA), точніше, ферментний імуносорбентний аналіз (enzymelinkedimmunosorbentassay, ELISA)— імунологічний метод для кількісного визначення наявності певних антигенів (ЕТ-1), шляхом реакції антиген-антитіло. Чутливість методу склала 0,06 нг/мл. Діапазон чутливості складав від 0 до 25 нг/мл.

Оскільки оксид азоту представляє собою вільний радикал з коротким періодом на півжиття, його рівень оцінювали опосередковано за вмістом стабільного метаболіту – нітриту (мкмоль/л). Визначення нітритів проводилося за допомогою фотометричного методу та реактиву Грісса (Sigma-Alorich). Для визначення рівня нітрит-іонів застосовувався метод, який базувався на діазотуванні. Нітрити при взаємодії з первинними амінами утворювали солі діафонію, які при подальшому їх зв'язуванні з ароматичними сполуками, які містять амінні та фенольні групи, утворювали забарвлення, фотометрична оцінка якого і дозволяла визначити кількість нітрит-іонів. Використовувався спектрофотометр із зеленим світлофільтром оптичної густини 520 нм. За допомогою калібрувального графіку встановлювався вміст нітрит-іонів, які найбільш точно відображали рівень оксид азоту. Аналіз зразків сироватки крові осіб контрольної групи дозволили встановити референтні значення для рівня нітриту у здорових осіб відповідного віку і статі (n=15).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програми SPSS 20.0. Використовувалися параметричні та непараметричні методи статистики, в залежності від характеру розподілу отриманих даних. Критерій U Манна Уітні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмана. Значення рівня істотності різниці становив $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. Проведення компресійної проби та визначення біохімічних маркерів судиннорухової функції ендотелію дозволили оцінити ендотеліальну функцію та взаємозв'язків з дами добового моніторингу АТ у осіб з початковими проявами ХІМ. Відсоток ПЗВД, отриманий в ході манжетової проби статистично значущо корелював із середній ПАТ вдень ($r=-0,306$, $p=0,002$) та з середнім ПАТ вночі ($r=-0,327$, $p=0,001$). Іншими словами, при підвищенні ПАТ у активний і пасивний період доби спостерігалася тенденція до зниження відсотку ПЗВД, а відповідно і розвиток потокозалежної ендотеліальної дисфункції (ЕД).

За результатами манжетової проби були виділені пацієнти із розповсюдженою ЕД та особи з фізіологічною ПЗВД плечової артерії. Статистична обробка отриманих даних дозволила виявити статистично значущі асоціації між наявністю розповсюдженою ЕД та підвищенням ІЧ сист. АТ вдень ($X2(1) = 4,2$; V Крамера = 0,210, $p=0,04$; точний критерій Фішера 0,06). Відносний ризик виникнення розповсюдженої ЕД при підвищені навантаження сист. АТ вдень був більше у 1,7 рази (ДІ 1,0-3,0). Також була встановлена асоціація між наявністю розповсюдженої ЕД та підвищенням ІЧ сист. АТ вночі ($X2(1) = 6,2$; V Крамера = 0,245, $p=0,013$; точний критерій Фішера 0,015). Відносний ризик виникнення розповсюдженої ЕД при підвищенні навантаження сист. АТ вночі був більше у 1,9 рази (ДІ 1,1-3,3). В той же час, різниці між пацієнтами з ознакам ЕД за даними ПЗВД та без неї за показниками навантаження АТ у активний та пасивний періоди доби виявлено не було ($p=0,056$ та 0,067 відповідно), що могло свідчити про складність характеру зв'язку між ЕД та АГ.

Вивчення біохімічних показників судиннорухової функції ендотелію дозволило встановити взаємозв'язки з окремими показниками ДМАТ. Рівень ЕТ-1 у крові статистично значущо корелював за коефіцієнтом Спірмена із варіабельністю (SD) сист. АТ протягом доби ($r=0,314$, $p=0,05$), SD сист. АТ вночі ($r=0,323$, $p=0,048$), SD діаст. АТ вночі ($r=0,379$, $p=0,019$), SD САТ вночі ($r=0,399$, $p=0,013$) та SD ПАТ вночі ($r=0,362$, $p=0,026$). Іншими словами, по мірі

підвищення рівня ЕТ-1, а відповідно виникнення судиннорухової ЕД спостерігалося збільшення варіабельності АТ вночі та систолічного АТ вдень, що могло свідчити про прогностичну цінність показника варіабельності АТ вночі та сист. АТ протягом доби. Помірна щільність кореляції могла вказувати на значущий вплив на наведений зв'язок інших чинників.

Рівень нітриту корелював з SD діаст. АТ протягом доби (r=0,32, p=0,009), середнім ПАТ протягом доби (r=-0,341, p=0,005), ІЧ сист. АТ протягом доби (r=-0,311, p=0,012), ІЧ сист. АТ вдень (r=-0,309, p=0,012), ІЧ сист. АТ вночі (r=-0,399, p=0,001), середнім сист. АТ вночі (r=-0,307, p=0,014). Іншими словами, по мірі зниження рівня нітриту спостерігалася тенденція до підвищення навантаження сист. АТ і/або навпаки підвищення рівня сист. АТ супроводжувалося зниженням рівня нітриту тобто судинноруховою ЕД.

Слід окремо зазначити, що асоціацій між відхиленням рівня ЕТ-1 та показників ДМАТ за нормативні межі виявлено не було. Тоді як, відхилення рівня нітриту асоціювалося із добовим ритмом по типу діппер (X2(1) = 7,3; V Крамера = 0,321, p=0,007; точний критерій Фішера 0,008) та типу овердіппер (X2(1) = 7,7; V Крамера = 0,33, p=0,005; точний критерій Фішера 0,014). Іншими словами, у пацієнтів з нормальним або надмірним зниженням АТ вночі спостерігалася тенденція до зниження рівня нітриту та розвитку судиннорухової ЕД відповідно.

Відхилення рівня нітриту статистично значущо асоціювалося з ІЧ сист. АТ вдень (X2(1) = 20,48; V Крамера = 0,566, p<0,001; точний критерій Фішера <0,001). Відносний ризик відхилення рівня нітриту при підвищенні навантаженням сист. АТ вдень був вищий у 2,5 рази (ДІ 1,5-2,3). Відхилення рівня нітриту статистично значущо асоціювалося з підвищенням ІЧ діаст. АТ вдень (X2(1) = 11,1; V Крамера = 0,419, p=0,001; точний критерій Фішера =0,001). Відносний ризик відхилення рівня нітриту при підвищенні навантаження діаст. АТ вдень був вищий у 1,9 рази (ДІ 1,2-2,8). Також відхилення рівня нітриту статистично значущо асоціювалося з підвищенням ІЧ сист. АТ вночі (X2(1) = 17,9; V Крамера = 0,533, p<0,001; точний критерій Фішера <0,001). Відносний ризик відхилення рівня нітриту при підвищенні навантаження сист. АТ вночі був вищий у 2,2 рази (ДІ 1,4-3,4).

Таким чином, досить щільний зв'язок спостерігався між рівнем ЕТ-1 та показниками варіабельності АТ, при чому переважно вночі (сист. АТ, діаст.АТ, САТ і ПАТ), що могло свідчити про значущість для регуляції циркадного ритму АТ вазоконстриктроних реакцій саме у нічний час. В той же час, рівень нітриту в основному був пов'язаний із показниками навантаження АТ (ІЧ та ІП), а саме по мірі зниження рівня нітриту спостерігалася тенденція до збільшення навантаження сист.АТ, що могло свідчити про значущість рівня нітриту для формування АГ (у сукупності з іншими чинниками). Досить значна щільність асоціативного зв'язку (за V Крамера =0,419-0,566) вказувала на клінічну значущість відносного ризику відхилення рівня нітриту за нормативні межі (ЕД) при збільшені навантаження сист. АТ і діаст. АТ вдень та сист. АТ вночі.

Висновки. Підвищення ПАТ у активний і пасивний період доби було пов'язано із зниженням відсотку ПЗВД, а відповідно і розвитком судиннорухової ЕД.

Було виявлено, що збільшення рівня ЕТ-1 супроводжувалося підвищенням варіабельності сист. АТ вдень і вночі, діаст. АТ, ПАТ і САТ вночі. Спостерігалася тенденція до підвищення навантаження сист. АТ на тлі зниження рівня нітриту. Досить велика щільність асоціативного зв'язку (за V Крамера=0,533-0,566) вказувала на клінічну значущість відносного ризику відхилення рівня нітриту за нормативні межі, а відповідно розвитку судиннорухової ЕД при збільшені навантаження сист. АТ вдень та вночі.

Особенности взаимоотношений между артериальным давлением и сосудодвигательной функцией эндотелия у лиц с начальными проявлениями хронической ишемии мозга

Трещинская М.А.
Национальная медицинская академия последипломного образования П.Л.Шупика
Головченко Ю.И.
Национальная медицинская академия последипломного образования П.Л.Шупика
Рябиченко Т.М.
Киевская городская клиническая больница №9
Ключникова О.А.
Киевская городская клиническая больница №9
Бельская И.В.
Национальная медицинская академия последипломного образования П.Л.Шупика
Курочкин И.В.
Киевская городская клиническая больница №9

Вступление. Церебро-васкулярная патология во всех ее проявлениях (острое нарушение мозгового кровообращения и хроническая ишемия мозга) приводят к значимой смертности и инвалидизации населения в нашей стране. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных сосудистых факторов риска хронической ишемии мозга (ХИМ).

Нами было проведено исследование, целью которого была оценка состояния, плотности и характера взаимосвязей между показателями суточного

мониторирования АД (СМАД) и биохимическими показателями сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов с начальными проявлениями ХИМ.

Материал и методы. Нами было обследовано 116 пациентов с начальными проявлениями ХИМ. Всем пациентам было проведено обще-клиническое, клинико-неврологическое, нейровизуализационное и клинико-лабораторное обследование, включая определение биохимических маркеров сосудодвигательной функции эндотелия (эндотелин-1 (ЭТ-1) и нитрит) и компрессионная проба с целью оценки потокозависимой вазодилятации (ПЗВД).

Результаты и их обсуждение. Процент ПЗВД, полученный в ходе манжетковой пробы статистически значимо коррелировал со средним ПАТ днем (r=-0,306, p=0,002) и со средним ПАТ ночью (r=-0,327, p=0,001). Плотная связь отмечалась между уровнем ЭТ-1 и показателями вариабельности АД, при этом преимущественно ночью (сист. АД, диаст. АД, САД, ПАД). Уровень нитрита в основном был связан с показателем нагрузки АД (ИП и ИВ). Достаточно высокая плотность ассоциативной связи (по V Крамеру =0,419-0,566) указывала на клиническую значимость относительного риска отклонения уровня нитрита за пределы нормативов (то есть развитие эндотелиальной дисфункции) при повышении нагрузки систолическим и диастолическим АД днем и систолическим АД ночью.

Выводы. Было выявлено, что повышение ПАТ в активный и пассивный период суток было связано с развитием сосудодвигательной ЭД. Выявлено, что повышение уровня ЭТ-1 сопровождалось повышением вариабельности систолического АД днем и ночью, диастолического АД, САД и ПАД ночью. Наблюдалась тенденция к повышению нагрузки систолическим АД на фоне снижения уровня нитрита. Достаточная плотность ассоциативных связей указывала на тенденцию к развитию сосудодвигательной ЭД при повышении нагрузки систолическим АД днем и ночью.

Features of the relationship between blood pressure and endothelial vasomotor function of the initial manifestations of chronic brain ischemia patients

Treschinskaya M.A.
P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Golovchenko Y.I.
P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Ryabichenko T.M.
Kyiv City Clinical Hospital №9

Klyuchnikova O.A.
Kyiv City Clinical Hospital №9

Belska I.V.
P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Kurochkin I.V.
Kyiv City Clinical Hospital №9

Introduction. Cerebrovascular pathology in all its manifestations (acute ischemic stroke and chronic cerebral ischemia) leads to significant mortality and disability in the population in our country. Arterial hypertension (AH) is one of the main factors of cardiovascular risk of chronic cerebral ischemia (ChCI). We carried out a study whose purpose was to assess the state density and the nature of relationships between indicators AP monitoring (DAPM) and biochemical indices of endothelial vasomotor function in patients with initial manifestations of ChCI.

Material and methods. We examined 116 patients with initial manifestations of ChCI. All patients underwent general-clinical, clinical and neurological, neuroimaging, clinical and laboratory examination, including the determination of biochemical markers of vasomotor endothelial dysfunction (endothelin-1 (ET-1) and nitrite) and compression test to assess flow-mediated dilation (FMD).

Results and its discussion. Percentage (FMD obtained during cuff trials statistically significantly correlated with mean PAT day (r = -0,306, p = 0,002) and an average PAP night (r = -0,327, p = 0,001). Tight linkage was observed between the level of ET-1 and indicators of blood pressure variability, thus mainly at night (SBP, DBP, ABP, PBP). The level of nitrite was mainly associated with blood pressure load index. A sufficiently high density of association (by Cramer's V=0,419-0,566) points to the clinical significance of the relative risk of rejection nitrite levels beyond the norms (the development of endothelial dysfunction) by increasing the load systolic and diastolic blood pressure and systolic blood pressure during the day at night.

Conclusions. It was found that the increase in PAP in active and passive during the day has been associated with the development of vasomotor ED. It was found that increased levels of ET-1 was accompanied by an increase in the variability of systolic blood pressure during the day and at night, diastolic blood pressure, SBP and DBP at night. There was a trend to an increase in systolic blood pressure load due to lower levels of nitrite. Sufficient density of associative links point to the trend towards the development of vasomotor ED with increasing load systolic blood pressure during the day and at night.

Література

1. Aird W.C. 2007. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. Circulation Research. 100 (2): 158–173.
2. Celermajer, D.S. 1992. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Goochetal. Lancet.340:1111-1115.
3. Davignon J., Ganz P. 2004. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation. 109: 27-32.
4. Goff, D. C., Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R. et. al (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk.Circulation, 129 (25), S49–S73.doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
5. Green D. 2005. Point: flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function. J ApplPhysiol. 99: 1233–1234.
6. Hadi, H., Carr, CS., Suwaidi, J. (2005) Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. Vascular Health and Risk Management, 1(3), 183–198.
7. Harris A.R., Nishiyama S.K., D.W.Wray, R.S. Richardson 2010. Ultrasound Assessmentof Flow-Mediated Dilation. Hypertension. 55: 1075-1085.
8. Head, GA. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings / GA Head, K Chatzivlastou, EV Lukoshkova, GL Jennings, CM Reid // Am J Hypertens.-2010.- № 23.-P.1074–1081.
9. Hermida, RC. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals /RC. Hermida, MH. Smolensky, DE. Ayala et al. // Chronobiol Int. – 2013.-№30.-P.355-410.
10. Kuvin J.T., Karas R.H. 2003. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? Circulation. 107(25): 3243-3247.
11. Mancia G., et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J. of Hypertension 2013, 31:1281-1357.
12. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure measurement: what is the International Consensus? [Text] / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou //Hypertension.- 2013.- №62.- P.988– 994.
13. O'Brien, E. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou, et al. // J Hypertens.- 2013.-Vol.31.-№9.-P.1731– 1767.
14. Parati, G. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. //J Hypertens.- 2014.-№32.-P.1359-1366.
15. Pretnar Oblak J. 2014. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine. Bio Med Research International. http://dx.doi.org/10.1155/2014/601515.
16. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. 2013. TheVascular Endothelium and Human Diseases. Int. J. Biol. Sci.9(10):1057-1069.

УДК 616.839.1.6-06:616.12-008

Індекс коморбідності у хворих з хронічною серцевою недостатністю та хронічною ішемією мозку при наявності вегетативної дисфункції

Кравчук Н.О.
Аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме
Поєднана патологія створює нову клінічну ситуацію, що вимагає урахування її особливостей при призначенні ряду обстежень та лікування. Лікування, що ефективне при одному захворюванні, може привести до істотного погіршення супутньої патології або, навпаки, добре допомагає при обох захворюваннях. Майже чверть дорослого населення України має принаймі одне хронічне захворювання чи стан, близько 7% - 3 та більше. Досліджень особливостей діагностики та лікування поєднаної патології проведено мало. Саме тому наявність коморбідних захворювань представляє практично важливу і мало вивчену область медицини.

Ключові слова: індекс Чарлсона, вегетативна нервова система, хронічна ішемія мозку, хронічна серцева недостатність, серцево-судинні захворювання.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається єдиним захворюванням серцево-судинної системи з високим рівнем госпіталізації. Незважаючи на успіхи в боротьбі з серцево -судинними захворюваннями поширеність ХСН продовжує збільшуватися. [1] Некроз великих ділянок міокарда часто призводить до зниження серцевого викиду і появи симптомів СН. Систолічна дисфункція ЛШ, в свою чергу, сприяє підвищенню потреби міокарда в кисні і зменшенню адекватного кровопостачання міокарда.

Характерною особливістю сучасного лікувально-діагностичного процесу при хронічній патології є наявність у хворого поєднання декількох патологічних станів. Наявність високої коморбідності призводить до зростання смертності хворих на хронічні захворювання, зниження якості життя і соціальної дезадаптації. [2]

Удосконалення лікування та зростання тривалості життя привели до підвищення частоти коморбідних станів і збільшення кількості прийнятих ліків. Коморбідність, інвалідність і поліпрагмазія зазвичай ускладнюють догляд за пацієнтами з серцевою недостатністю. Ці фактори можуть змінювати відповідь на терапію і знижувати результати лікування. [3]

Лікарям часто доводиться вести пацієнтів з поєднанням декількох захворювань. Аналіз 10-річного австралійського дослідження пацієнтів з шістьма хронічними захворюваннями показав, що близько половини літніх пацієнтів з артритом мають артеріальну гіпертензію (АГ), 20% - серцево-судинні захворювання, 14% - діабет і 12% - психічні розлади.

Пацієнти з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) значно частіше ніж пацієнти без цього захворювання страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС), серцеву недостатність (СН), інсульт, артрит, остеопороз. [4]

Наявність коморбідності підвищує ризик повторних госпіталізацій протягом 30 діб після ІМ. [5]

Для стандартизації наукових досліджень поєднаних захворювань запропоновано кілька індексів коморбідності. Найпопулярніший індекс Чарлсона (Charlson Index), що використовується для прогнозу летальності.

Ціль дослідження: оцінити індекс Чарлсона у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та хронічною ішемією мозку при наявності вегетативної дисфункції.

Матеріали і методи дослідження. У дослідження увійшло 29 хворих (7 жінок і 22 чоловіків) віком

від 45 до 74 років (59,5 ± 6,9) з ХСН II, IIA і IIБ стадії (за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка в модифікації Українського наукового товариства кардіологів), II і III функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), з хронічною ішемією мозку (ХІМ) (МКБ 10: 67.2 Церебральний атеросклероз; 67,4 Гіпертензивна енцефалопатія; 67,8 ХІМ), 75,8% у загальній групі обстежуваних становили чоловіки, 24,1% - жінки. Діагностику ХСН проводили згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.06 р., Рекомендаціями Української асоціації кардіологів на підставі клінічної картини захворювання, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2012).

Завдання дослідження включало: виявити особливості показника індексу Чарлсона (ІЧ) в залежності від тяжкості ХСН у хворих хронічною ішемією мозку при наявності вегетативної дисфункції; виявити залежність показників ІЧ від віку у пацієнтів з ХСН зі збереженою та зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, ХІМ та вегетативною дисфункцією; оцінити зв'язок ІЧ та зниженою фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка у пацієнтів з ХСН, ХІМ та вегетативною дисфункцією.

Пацієнти були розділені на три групи. 1-а група включала 15 осіб (3-є жінок і 12 чоловіків) з ХСН I, II, IIA і IIБ стадії, II і III (ФК), ФВ >50%, ХІМ та вегетативною дисфункцією. У першій групі було більше чоловіків (80%).

Друга група - становила 6 осіб (1 жінка і 5-ть чоловіків) з ХСН I, II, IIA і IIБ стадії, II і III (ФК), ФВ 40-50%, ХІМ та вегетативною дисфункцією. 83,3 % обстежуваних були чоловіки. Третя група Критеріями включення обстежуваних в групи були відсутність: термінальних стадій ХСН, інфекційні та онкологічні захворювання, гострий період інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, супутні соматичні та психічні захворювання в стадії декомпенсації, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, травми головного і спинного в анамнезі, цукровий діабет, гіпо-і гіпертиреоз.

Обстеження та спостереження проводилось на базі кафедри неврології та рефлексотерапії НМАПО імені Шупика П.Л., КЗ КОР Київська обласна клінічна лікарня: відділення захворювання центральної нервової системи, відділення захворювання периферичної нервової системи з курсом реабілітації; на базі Національного Інституту серцево - судинної хірургії імені Амосова Н.М.: відділення хірургічного лікування серцевої недостатності та механічної підтримки серця і легень, відділення хірургії ішемічної хвороби серця, відділення хірургічних методів діагностики та лікування захворювання серця і судин.

Для вирішення поставлених завдань ми використовували комплекс діагностичних методів.

Проводився стандартний неврологічний огляд. З метою дослідження ВНС нами використовуються тести - опитувальники суб'єктивної оцінки вегетативного статусу самим пацієнтом і лікарем, опитування за таблицею Вейна. Проводили визначення вегетативного індексу Кердо і Хільдебранда для оцінки діяльності вегетативної нервової системи; проводили дослідження вегетативної реактивності за допомогою впливу на рефлекторні зони: око-серцевий рефлекс (Даньїні-Ашнера), синокаротидного рефлекс (Чермака, Герінга), солярний рефлекс (Тома, Ру).

Зміни психоемоційної сфери досліджували за допомогою стандартизованого опитувальника - госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS).

Оцінку індексу коморбідності проводили за допомогою індексу Чарлсона (Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40(5): 373-383.

При розрахунку індексу коморбідності (ІЧ) складаються бали за вік і соматичні захворювання.

Бали	Хвороби
1	Інфаркт міокарда, застійна СН, захворювання периферичних артерій, цереброваскулярне захворювання, деменція, хронічне захворювання легень, захворювання сполучної тканини, виразкова хвороба, легке ураження печінки, цукровий діабет
2	Геміплегія, помірна чи тяжка хвороба нирок, цукровий діабет з ураженням органів, злоякісна пухлина без метастазів, лейкемія, лімфома
3	Помірне чи тяжке ураження печінки
6	Метастазуючи злоякісні пухлини, СНІД,
	+ додається о 1 балу за кожні 10 років життя після 40 (40-49 років – 1 бал, 50-59 – 2 бали)

Оцінка результатів

Сума балів	10-ти річна виживаність %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Інструментальні методи включали в себе ультразвукову доплерографію (УЗДГ) інтракраніальних судин, дуплексне сканування магістральних артерій голови. Всім пацієнтам проводилося ехокардіографічне дослідження з визначенням ФВ і скоротливості ЛШ для підтвердження систолічної дисфункції лівого шлуночка. МРТ головного мозку – для підтвердження хронічної ішемії головного мозку.

Результати дослідження. Середній вік обстежуваних в першій групі склав 59,4 ± 6,7 років, серед них 12 (80%) чоловіків та 3 (20%) жінок. У першій групі пацієнтів з ХСН, II і III (ФК), ФВ>50%, ХІМ та вегетативною дисфункцією переважали хворі з СН IIА ст. - 6 (40%), з СН IА ст. – 5 (33,3%) незначно менше. У 10-ти пацієнтів (66,67%) з першої групи діагностували ФК II ст. та у 5-ти - ФК III ст. (33,3%). АГ II ст. було встановлено у 60% обстежуваних І-ї групи, 13,4% жінок та 46,7% чоловіків. АГ III ст. було встановлено у 6-ти пацієнтів (40%) – у 6,7% жінок та у 33,3% чоловіків. ФВ І-ї групи склала 57,2 ± 3,72% (p<0,05) в порівнянні з II-ю та III-ю групою (табл.1)

Таблиця 1.
Характеристика груп, що були включені в дослідження

Показники		I група n= 15	II група n= 6	III група n= 8
Середній вік		59,4 ± 6,7	58,1 ± 8,1	60,7 ± 6,6
Чоловіки		12 (80%)	5 (83,3%)	5 (62,5%)
Жінки		3 (20%)	1 (16,6%)	3 (37,5%)
ФВ > 50%		57,2 ± 3,72	0	—
ФВ 40-50 %		—	42,5 ± 2,17	—
ФВ < 40%		—	—	33,3 ± 3,84
СН I ст.	чоловіки	5 (33,3%)	—	—
	жінки	1 (6,67%)	1 (16,67%)	—
СН II ст.	чоловіки	1 (6,67%)	—	—
	жінки	1 (6,67%)	—	—
СН IIА ст.	чоловіки	6 (40 %)	5 (83,33%)	3 (37,5%)
	жінки	1 (6,67%)	—	—
СН IIБ ст.	чоловіки	—	—	2 (25,0%)
	жінки	—	—	3 (37,5%)
ФК II ст.		10 (66,67%)	2 (33,3%)	1 (12,5%)
ФК III ст.		5 (33,3%)	3 (66,7%)	7 (87,5%)
АГ II ст.		9 (60%)	4 (66,7%)	4 (50%)
АГ III ст.		6 (40%)	2 (33,3%)	4 (50%)
ІМТ		28,19 ±3,15	30,06±3,74	28,33± 3,52

Середній вік обстежуваних в другій групі склав 58,1 ± 8,1 років, серед них 5 (83,3%) чоловіків та 1 (16,7%) жінка. У другій групі пацієнтів з ХСН, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ 40-50%, ХІМ та вегетативною дисфункцією переважали хворі з СН ІІА ст. - 5 (83,3%), з СН І ст. 1 (16,7%) пацієнт. У 2-ох пацієнтів (33,3%) діагностували ФК ІІ ст. і у 3-ох пацієнтів ФК ІІІ ст. АГ ІІ ст. було встановлено у 4-ох (66,7%) обстежуваних ІІ-ї групи, а АГ ІІІ ст. – у 2-ох пацієнтів. ФВ ІІ-ї групи склала 42,5 ± 2,17. Індекс коморбідності Чарлсона у досліджуваних групах представлений у таблиці 2.

Таблиця 2.
Індекс коморбідності Чарлсона у досліджуваних групах

Показники	І група n= 15	ІІ група n= 6	ІІІ група n= 8
Середній вік	59,4 ± 6,7	58,1 ± 8,1	60,7 ± 6,6
Індекс Чарлсона	4 ± 1	5 ± 1	5,1 4 ± 0,94
ФВ	57,2 ± 3,72	42,5 ± 2,17	33,3 ± 3,84

При дослідженні показників ІЧ у І-й групі отримано середній результат 4 ±1, що вказує на рівень 10-річної виживаності 53%. При цьому, показники ІЧ достовірно вище у ІІ-й ($p<0,05$) та ІІІ-й групах (5 ± 1) (5,1 ± 0,94) відповідно. 10-ти річна виживаність ІІ-ї та ІІІ-ї групи склала 21% що є статистично-значимою різницею ($p<0,05$) по відношенню до І-ї групи.

Висновки. Індекс коморбідності пацієнтів з ХСН, ХІМ та вегетативною дисфункцією підвищується при зниженні показників ФВ, збільшенню ФК та вік старше 59 років.

Наявність високої коморбідності істотно впливає на прогноз хворих ХСН. Зі збільшенням коморбідності зростає відносний ризик смерті, число і тривалість госпіталізацій хворих як внаслідок всіх причин, так і з приводу загострення ССЗ та ЦВЗ. Найбільш частою складовою в структурі коморбідності у хворих ХСН є інфаркт міокарду в анамнезі та хронічні захворювання легень.

Индекс коморбидности у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической ишемией мозга при наличии вегетативной дисфункции

Кравчук Н.А.
Аспирант кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме
Сочетанная патология создаёт новую клиническую ситуацию, требующую учёта ее особенностей при назначении ряда обследований и лечения. Лечение, эффективное при одном заболевании, может привести к существенному ухудшению сопутствующей патологии или, наоборот, хорошо помогает при обоих заболеваниях. Почти четверть взрослого населения Украины имеет по крайней мере одно хроническое заболевание или состояние, около 7% - 3 и более. Исследований особенностей диагностики и лечения сочетанной патологии проведено мало. Именно поэтому наличие коморбидных заболеваний представляет практически важную и мало изученную область медицины.

Ключевые слова: индекс Чарлсона, вегетативная нервная система, хроническая ишемия мозга, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания.

The index of comorbidity in patients with chronic heart failure and chronic ischemia in the presence of autonomic dysfunction

Kravchuk N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Resume
Comorbidity creates a new clinical situation which requires a consideration of characteristics during the appointment of examinations and treatment. The treatment that effective in one disease may lead to a significant deterioration accompanying pathology or vice versa, is very good for both diseases. Nearly one quarter of the adult population of Ukraine has at least one chronic disease or condition, and about 7% - 3 or more. Research of features diagnosis and treatment of comorbidity have been few. That is why the presence of comorbid diseases is practically important and little-known area of medicine.

Keywords: Charlson index, autonomic nervous system, chronic cerebral ischemia, chronic heart failure, cardiovascular disease.

Література

1. Gautam V. Ramani, MD, Patricia A. Uber, Pharm D. Chronic Heart Failure: Contemporary Diagnosis and Management //Mayo Clin Proc. 2010 Feb; 85(2): 180–195.
2. B. Riegel, C. Lee, V. Vaughan Dickson. Self care in patients with chronic heart failure//Nature Reviews Cardiology 8, 644-654 (November 2011).
3. Catherine Y. Wong, B., Sarwat I. et al.Trends in Comorbidity, Disability, and Polypharmacy in Heart Failure//Am J Med. Author manuscript; available in PMC 2011 Dec 14.
4. K. Schnell, C. Weiss. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. //BMC Pulmonary MedicineBMC , 13 June 2012.
5. Dunlay S.M., Manemann S.M., Chamberlain A.M., Cheville A.L., Jiang R., Weston S.A., Roger V.L. Activities of daily living and outcomes in heart failure// Circ Heart Fail. 2015 Mar;8(2):261-7

УДК:616.832-004.2-006:[616.62-008.22:616.34-008.1:616.69:618.17]-02:616.83]-036.1-08-035

Особливості перебігу і підходів до лікування розладів функцій тазових органів у хворих з множинним склерозом за умов коморбідності

Чуприна Г.М.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Свиридова Н.К.
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Парнікоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Галуша А.І.
лікар-невролог, завідувач відділення «Неврологія судинної патології»
КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Попов О.В.
лікар-невролог, завідувач відділення «Ранньої реабілітації з інтенсивною терапією»
КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Резюме
Вивчали поширеність і особливості перебігу розладів функцій тазових органів (РФТО) у хворих з множинним склерозом (МС) в аспекті коморбідності. Було обстежено 216 хворих на МС з різними формами перебігу. Оцінювались клініко-демографічні характеристики, параклінічні дані, рівень інвалідності (EDSS), ступінь вираженості болю, тяжкості втоми, депресії, когнітивних розладів, показники якості життя (ЯЖ), а також ефективність застосування методів рефлексотерапії (РТ). Встановлено, що середній рівень поширеності РФТО у групі дослідження становить 86,6%. Найбільш чітко РФТО у хворих з МС корелювали з тривалістю захворювання, рівнем інвалідізації за EDSS, жіночою статтю , рівнем втоми та показниками ЯЖ. У групі хворих з МС з коморбідною патологією має місце достовірне превалювання симптомів РФТО і поєднаних форм РФТО. З'ясовано, що застосування методів РТ у хворих з МС дозволяє більш ефективно лікувати прояви РФТО.

Ключові слова: множинний склероз, коморбідність, тазові розлади, рефлексотерапія.

Вступ. При МС, у зв'язку з клінічними особливостями, відомими ще з кінця XIX століття і актуальними по теперішній час, патогномонічними ознаками прийнято вважати не якийсь конкретний неврологічний симптом (їх може бути до 685, і жоден з них не є патогномонічним саме для МС) [12], а «розсіяність в просторі» (дифузний характер розташування вогнищ демієлінізації, значна варіабельність їх кількості і розміру) і "розсіяність в часі" (значна кількість різних по характеру загострень, обумовлених різними за віком вогнищами)[2,4,12].

Але, з історії вивчення МС відомо, що окремі симптоми або їх комбінації висувались різними авторами на роль патогномонічних: так, враховуючи той факт, що РФТО дуже часто виявляються у хворих з МС, Шейнберг запропонував свою «тріаду» симптомів, достатню, на його думку, для діагностики МС у 30-річних чоловіків: нетримання сечі, закреп, імпотенція [2,12].

РФТО, до яких в сучасній неврології прийнято відносити порушення діяльності сечового міхура, кишечника і статеві проблеми, представлені за даними сучасних досліджень у 34% - 96% пацієнтів з МС [2,4,9,10,13], і досить часто дослідники говорять про гіподіагностику цієї проблеми[10,13]. РФТО при МС погано переносяться навіть за умов незначного терміну захворювання, їх ступінь вираженості прямо корелює з терміном МС[13], і приводить (особливо поєднані форми РФТО) до помітного зниження ЯЖ [9].

Через «розсіяність в просторі», РФТО при МС можуть мати ознаки центрального або периферичного типу, в залежності від рівня і глибини демієлінізуючого ураження[1,2].

Клінічні симптоми РФТО, обмежуючи комунікативні функції, можуть викликати значне погіршення психічного комфорту пацієнтів з МС[10,13] і є не менш значущою причиною непрацездатності, ніж парези кінцівок і порушення координації рухів[9,14]. Найбільш поширені при МС імперативні поклики до сечовипускання з супутнім нетриманням сечі є причиною того, що багато хворих у буквальному сенсі прикуті до свого помешкання через невпевненість в досяжності туалету. РФТО також лежать в основі вторинного запалення сечових шляхів і нирок, внаслідок чого розвиваються хронічна ниркова недостатність, гідронефроз і уросепсис, які входять до числа основних причин смерті хворих з МС [1,4,9,13].

Слід зауважити, що РФТО при МС найчастіше можуть носити первинний характер і бути пов'язаними з основним патологічним процесом (найбільш чітко вони корелюють з вогнищами демієлінізації у ділянці стовбура мозку і уздовж пірамідних шляхів) [9,13], але також їх характер і ступінь вираженості можуть бути обумовлені коморбідною патологією (іноді-преморбідною), а крім цього їх можуть посилювати такі прояви МС, як втома, депресія, парези кінцівок і викликане ними обмеження здатності до пересування, або спастичність, біль, побічні ефекти лікарських препаратів та інші психологічні, емоційні, соціальні чинники [2,4,9,13,14].

Симптоматичне медикаментозне лікування з метою нормалізації функції сечового міхура при МС застосовується найчастіше і полягає у призначенні в разі нетримання сечі у якості препаратів першої ланки антихолінергічних (антимускаринових) препаратів: оксибутину, фезотеродіну, пропантеліну броміду, пропіверину гідрохлориду, толтеродину, троспія хлориду, соліфенацину сукцинату; у якості препаратів другої ланки- даріфенацину , а також міорелаксантів бакофену та тізанідіну [10,13]. У разі ніктурії ефективним є трициклічний антидепресант іміпрамаіну гідрохорид [10,13], а при затримці сечі - альфа-адреноблокатори доксазозін, алфузозін, празозін, теразозін, а також міорелаксанти, канабіоїди, десмопресин [10,13].

З метою нормалізації функції кишківника при МС у разі закрепів, які часто турбують хворих, насамперед рекомендується дієта з високим вмістом клітковини, достатнє споживання рідини (1,5-2 л води, бульону, чаю на добу), достатня фізична активність [13]. У якості послаблюючих засобів бажано не використовувати ті препарати, яким притаманна потужна стимулююча перистальтику кишківника дія (рицинова олія, коректол, бісакоділ), а призначати ті засоби, що володіють пом'якшувальним стілець ефектом (вазелінове масло, хронулак, порталак) та сольові або осмотичні (магнію сульфат, лактулоза, карловарська сіль) проносні засоби [13]. У разі діареї, яка хоча і менше поширена при МС, ніж закреп (вона може бути результатом збільшення рефлекторної діяльності кишківника, викликаної демієлінізуючим пошкодженням, впливу коморбідних захворювань ШКТ, деяких медикаментів, незбалансованого харчування), проте може суттєво посилити нетримання калу і погіршити ЯЖ, рекомендовано застосовувати протипроносні засоби (імодіум, каопектат, маалокс), а також різноманітні харчові волокна (натуральні висівки, порошок бенефайбер, цитрусел), які ефективно збільшують масу стільця, в той же час зменшуючи розтягнення стінки кишківника) [10,11,13].

При порушенні статевої функції у чоловіків з МС зазвичай застосовують свічі з простагландином Е-1, вітаміни Е, В12, віагру (еректильна дисфункція), тоді як у пацієнток з МС – лубріканти (при зменшенні зволоження піхви) [11], естрогени (при зменшенні чутливості клітора), естрогени в комбінації з метилтестостероном разом з лубрікантами (при зниженні лібідо та диспареунії), альфа-блокатори в комбінації з інгібіторами фосфодіестерази (при гіпо- і аноргазмії) [9].

Зазвичай, симптоми РФТО є досить чутливими до медикаментозного лікування, але, разом з тим, досить часто для успішного купування РФТО слід залучати до лікувального процесу інших спеціалістів, як-то уролога, гастроентеролога, сексопатолога, застосовувати немедикаментозні методи (самокатетеризація, цистостомія, стимуляція нерву, гіпербарична оксигенація, пристрої для вакуумної ерекції, вібратори)[9,11].

З іншої точки зору, низка лікарських препаратів, що використовуються для патогенетичного чи симптоматичного лікування МС або коморбідних захворювань (цитостатики, кортикостероїди, препарати інтерферонів, антихолінергічні, трициклічні антидепресанти, гіпотензивні, антиаритмічні, наркотичні анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати, симпатоміметики та ін.), можуть сприяти поглибленню РФТО[9,13], навіть більше: препарати, що ефективні для лікування одних симптомів РФТО, можуть ступінь вираженості інших [9,10,13].

Тому, у комплексному лікуванні МС взагалі, і в купіруванні РФТО зокрема слід уникати поліпрагмазії, а серед методів лікування потрібно використовувати й такі (РТ)[5,7], що не лише діють патогенетично чи усувають симптоми РФТО, а здатні підвищити загальний рівень вітальності організму та рівень нейропластичності ЦНС, а відповідно і ЯЖ пацієнтів[5,7].

Мета роботи: Визначити поширеність РФТО у хворих з МС та з'ясувати особливості їх перебігу в аспекті коморбідності; провести кореляційний аналіз між показниками вираженості РФТО (FS) у пацієнтів з МС в аспекті коморбідності та ступенем інвалідності (EDSS), рівнем вираженості втоми (FSS), депресії (BDI-II), болю (ВАШ), розладів когнітив-

них функцій (MMSE) та показниками ЯЖ (SF-36). Оцінити ефективність та доцільність застосування методів РТ для купування РФТО у пацієнтів з МС.

Матеріал і методи: Під нашим спостереженням знаходилось 216 пацієнтів МС з різними формами перебігу, які проходили комплексне амбулаторне або стаціонарне обстеження та лікування на клінічній базі кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика у період з 2007 по 2016 рр.

При неврологічному обстеженні пацієнтів з РС нами було проведено бальну оцінку ступеня порушених функціональних систем FS-1 - FS-7 (шкала FS- Functional System за J.Kurtzke, 1983), визначено рівень інвалідизації (EDSS), виявлено наявність або відсутність РФТО під час обстеження, а також в анамнезі, до та після встановлення діагнозу МС, з'ясовано їх характер. При визначенні ступеня порушень FS-5 (тазові функції) за точку відліку патологічних змін ми брали імперативні поклики на сечовипускання, а максимальний бал встановлювався з урахуванням найбільш грубих порушень функції чи то сечового міхура, чи то кишківника (розлади статевих функцій не входять до критеріїв FS-5) .

Також було проведено аналіз даних параклінічних методів дослідження, визначення індексу маси тіла (IMT) по формулі Кетле, нейропсихологічне дослідження: проявів втоми за шкалою тяжкості втоми (FSS), болю (ВАШ), рівня депресії (за шкалою BDI-II) та розладів когнітивних функцій (MMSE) і визначено показники ЯЖ. Проведено лікування пацієнтів на МС з наявністю РФТО методами РТ у складі комплексної терапії і проаналізовано його результати.

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою непараметричних критеріїв Манна-Уітні та Крускала- Уолліса та коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати та їх обговорення: Всі обстежені нами 216 пацієнтів на МС з різними формами перебігу в залежності від наявності чи відсутності коморбідної патології були поділені на 2 групи: без жодного супутнього захворювання (I група -109 хворих); одне чи декілька супутніх захворювань (II група – 107 хворих). Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з МС наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.
Клініко-демографічні характеристики хворих на МС в аспекті РФТО та у зв'язку з коморбідністю.

Показник	Групи обстежених хворих з РС у аспекті коморбідності (n=216)	
	I група без супутніх захворювань n=109	II група наявність супутньої патології n=107
Середній вік, років (m ± CB)	36,9 ±9,3	42,3±10,4 *
Тривалість захворювання, років	5,3±1,9	7,4±2,0 *
Гендерне співвідношення (жінки/чоловіки)	72/37 (66,1/33,9)	68/38 (63,6/36,4) *
Оцінка за шкалою EDSS, бали (m ± CB)	3,4±1,1	4,3±1,2**
Оцінка FS-5(функція кишечника і сечового міхура) бали (m ± CB)	1,2± 0,19	1,4 ± 0,27*
Наявність РФТО, абс./%	91(83,5%)	96(89,7%)**
* p >0,05; **p<0,05		

При клінічному обстеженні з'ясувалось, що на момент обстеження найбільш частими скаргами в аспекті розладів функції сечового міхура в групі дослідження були скарги на імперативні поклики до сечовипускання (47,2%) , ніктурію (40,7%), періодичне нетримання (23,6%) та затримку сечі (21,7%); також досить частими були скарги на зміну кольору та запаху сечі (20,8%), відчуття неповного випорожнення сечового міхура (19,4%), млявого струменя сечі (15,3%), утруднене(13,4%), болюче(12,5%), часте(10,7%) сечовипускання, болі в попереку (18,5%) та внизу живота (10,2%).

Частина пацієнтів відмітили, що такі скарги, як імперативні поклики до сечовипускання (7,9%), дизурічні прояви (10,6%), зміна кольору(6,0%) та запаху сечі (4,2%), болі в попереку (8,8%) мали місце в них преморбідно, до встановлення діагнозу МС, іноді (3,2%) за декілька років до цього. На наш погляд, у одних випадках це пов'язано з моносимптомним дебютом МС, який не був тоді діагностований (імперативні поклики та зміна кольору сечі), а в інших – з розвитком преморбідної щодо МС (нефрологічної, неврологічної та гінекологічної) патології. Невелика кількість хворих з МС (переважно жінки) відмітили, що перші ознаки порушення сечовипускання (дизурія) з'явились у них преморбідно після пологів (5,6%). Всього клінічні ознаки порушення функцій сечового міхура різного ступеня були нами діагностовані у 164 (75,9%) хворих з МС групи дослідження.

При лабораторних дослідженнях сечі у переважної більшості (84,7%) пацієнтів з МС групи дослідження мали місце загальні запальні ознаки (зменшення прозорості, питомої ваги, зміщення ph в бік нейтральної і лужної, нерізке збільшення кількості лейкоцитів та еритроцитів, циліндрів, білка, зміна кольору частіше в бік зеленого), що були більш значно виражені у пацієнтів з порушенням функції сечового міхура.

Ультразвукове дослідження (УЗД) сечового міхура здійснювали трансабдомінально, при наповненому сечовому міхурі. Визначали його розміри, форму, товщину стінок, ехогенність вмісту, а після сечовипускання - обсяг залишкової сечі. Було обстежено 47 хворих на МС з помірним або клінічно вираженим порушенням функції сечового міхура.

Слід зазначити, що результати обстеження продемонстрували неповну відповідність між клінічною симптоматикою і даними УЗД сечового міхура (клініко-інструментальна дисоціація): лише у 25 з 42 хворих на МС, які вказували на наявність відчуття неповного випорожнення сечового міхура була виявлена залишкова сеча, у той же час, у 7 пацієнтів, які не скаржились на відчуття неповного випорожнення сечового міхура, за даними УЗД сечового міхура було виявлено залишкову сечу.

УЗД нирок було здійснене у 15 пацієнтів з МС II групи з документованою нефрологічною коморбідністю. Визначались анатомічний стан верхніх сечових шляхів, положення і розмір, чіткість і рівність контурів нирок, товщина паренхіми, стан чашково-мискової системи, наявність конкрементів і утворень. Проведені УЗД нирок дозволили виявити у 10 хворих з МС нефроптоз, у 3 - хронічний пієлонефрит, у 2 - нефролітіаз, у 1 хворого - камінь сечоводу. При цьому слід відзначити, що вищевказану патологію сечовивідної системи було виявлено у 5 (5,2%) хворих – з двома супутніми захворюваннями, у 3 – (2,1%) – з трьома, і у 7 (7,3%) - з чотирьома і більше.

Таким чином, наявність запальних змін лабораторних аналізів сечі, а також виявлений нами феномен клініко-інструментальної дисоціації свідчить про можливу гіподіагностику сечових розладів у пацієнтів з МС, і дає підстави для рекомендації проведення УЗД сечового міхура всім пацієнтам МС з наявністю РФТО.

Стосовно порушень функції кишнівника в групі дослідження найбільш частими були скарги на періодичні закреп (31,0%), метеоризм (28,7%), діарею (11,6%), імперативні поклики на дефекацію зі зменшенням спроможності утримувати кишкові гази і кал (10,2%), зменшення «ректального відчуття» (8,8%), слабкість м'язів тазового дна (8,3%).

Зменшення, больової чутливості в аноректальній зоні (а також взагалі в сегментах S1-S5), зменшення «ректального відчуття», виражений нижній парапарез, наявність діареї корелювало з порушенням функції кишківника в аспекті нетримання у пацієнтів з МС. Невелика кількість хворих з МС (5,6%) відмітили, що перші ознаки порушення функцій кишківника виникли у них преморбідно, після абдомінальних хірургічних втручань (апендектомія) або після пологів.

Всього клінічні ознаки порушення функцій кишківника були нами діагностовані у 84 (38,9%) хворих на МС групи дослідження.

Стосовно порушень статевих функцій, в групі дослідження найбільш частими були скарги на зменшення лібідо (25,5%), порушення ерекції і еякуляції у чоловіків (20,0%), погіршення зволоження піхви (17,0%), гіпооргазмію (13,5%) у жінок, і лише 4,7% хворих обох статей відмічали збільшення лібідо.

Всього клінічні ознаки порушення статевих функцій були нами діагностовані у 69 (31,9%) хворих на МС групи дослідження.

Взагалі серед хворих на МС групи дослідження РФТО мали місце у 187 (86,6%) пацієнтів (I група -91; II група -96), при цьому моно-форми РФТО (порушення функцій або сечового міхура, або кишківника, або статевих органів) спостерігалось у

28,7% хворих, одночасне ураження двох з трьох цих систем – у 41,2% хворих, а порушення функцій усіх трьох вищевказаних систем – у 17,1% хворих. Слід зауважити, що серед пацієнтів з МС I групи достовірно частіше спостерігались моно-форми РФТО, а серед пацієнтів II групи – поєднані форми РФТО.

Середній бал за FS-5 в групі дослідження становив 1,3± 0,24 (I група – 1,2± 0,19; II група – 1,4 ± 0,27). При цьому згідно з даними FS-5 було зафіксовано: 0 балів – 41 хворий (I група- 24; II група-17), 1 бал - 85 хворих (I група -46; II група -39) , 2 бали – 73 хворих (I група -32; II група -41); 3 бали -17 хворих (I група 7; II група -10). Бал FS-5 за рахунок порушення функцій сечового міхура був сформований у 106 пацієнтів з МС, а за рахунок порушення функцій кишківника – у 59 пацієнтів.

При аналізі даних МРТ пацієнтів з РФТО з'ясувалось, що вогнища демієлінізації найчастіше виявлялись в медіальних відділах лобних часток, стовбурі мозку, мозочку, острівці, середньому мозку, шийному і поперековому відділах спинного мозку.

При проведенні кореляційного аналізу шляхом обчислення коефіцієнту кореляції Пірсона з'ясувалось, що найбільш чітко наявність і вираженість РФТО у хворих з МС корелювали з тривалістю захворювання (r=0,39;p<0,01), рівнем інвалідізації за EDSS (r=0,35; p<0,05), рівнем втоми (FSS) (r=0,23; p<0,05), за рахунок прямих кореляцій, та з показниками ЯЖ (r=-0,33; p<0,05) за рахунок зворотних кореляцій (при цьому при поєднаних формах РФТО рівень зворотних кореляцій з ЯЖ був найвищим: (r=-0,47;p<0,01).

Крім цього, з порушенням функції сечового міхура корелювали розлади функцій стовбура мозку(FS-3)(r=0,27;p<0,05), переважно за рахунок окорухових симптомів, розлади пірамідних функцій (FS-1)(r=0,25; p<0,05), больові розлади (ВАШ) (r=0,21; p<0,05); з порушенням функції кишківника - когнітивні розлади (MMSE)(r=0,31; p<0,05); з розладами статевих функцій – рівень депресії (BDI-II) (r=0,38; p<0,05), ожиріння(ІМТ> 30 кг/м2)(r=0,32; p<0,05). Але, з іншого боку, знижена вага тіла, яка часто є негативним чинником у перебігу МС [3], корелювала зі стійкими РФТО, що мало реагували на проведення терапії (ІМТ < 18,5 кг/м2) (r=0,24; p<0,05).

Також з РФТО тісно корелювали м'язова спастичність та жіноча стать.

Таким чином, у II групі хворих з МС, де відмічається достовірно більший ступінь інвалідності (p<0,05), втоми (FSS), депресії (BDI-II), болю (ВАШ), когнітивних розладів (MMSE) [8], тривалість захворювання, нижчий рівень ЯЖ [6], також має місце достовірне превалювання симптомів РФТО і поєднаних форм РФТО.

Щодо впливу різних видів коморбідності на розвиток симптомів РФТО у пацієнтів з МС, то найбільш тісні кореляції ми отримали між порушеннями функції сечового міхура і нефрологічною коморбідністю, больовими поперековими синдромами; між порушеннями функції кишечника і гастроентерологічною коморбідністю та автоімунною коморбідністю (особливо це стосується цукрового діабету і автоімунного тиреоїдиту); між статевими розладами і цефалгіями та лицевими болями.

Крім медикаментозних засобів, для купування РФТО у хворих з МС I та II груп нами було ефективно використано методи рефлексотерапії (РТ) (класичну акупунктуру, скальпову акупунктуру, електроакупунктуру), які дозволили більш швидко та якісно купувати окремі симптоми РФТО, або зменшити ступінь їх вираженості. Крім того, застосування методів РТ дозволило досягнути позитивного результату у пацієнтів зі стійкими проявами РФТО.

Висновки:

1. Середній рівень поширеності РФТО у досліджуваних нами хворих з МС становить 86,6%.
2. У II групі хворих з МС(з коморбідною патологією) має місце достовірне превалювання симптомів РФТО і поєднаних форм РФТО.
3. Найбільш чітко РФТО у хворих з МС корелювали з тривалістю захворювання, рівнем інвалідізації за EDSS, жіночою статтю , рівнем втоми та показниками ЯЖ.
4. Застосування методів РТ у хворих з МС дозволяє більш ефективно лікувати прояви РФТО.

Перелік літератури

1. Гайтукаева Х.М. Расстройства функций тазовых органов при рассеянном склерозе / Гайтукаева Х.М., Шевченко П.П., Пажигова З.Б. // Успехи современного естествознания.- 2014.- №6.- С.28-29.
2. Гусев Е.И. Рассеянный склероз / Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. - М.: Нефть и газ, 1997.- 463 с.
3. Мурашко Н.К. Аналіз коморбідності та чинників стилю життя у хворих з розсіяним склерозом / Мурашко Н.К., Чуприна Г.М. // Сімейна медицина.– 2013. - № 5.- С.85-87.
4. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. / Пономарев В.В. - Минск: Беларуская навука, 2010.- 254 с.
5. Чуприна Г.М. Використання рефлексотерапії у комплексному лікуванні при розсіяному склерозі / Розділ 2.1.6. у кн. Рефлексотерапія (національний підручник) за ред. Мурашко Н. К., Морозової О. Г./ Мурашко Н. К., Морозова О. Г., Чуприна Г.М. [та ін.] - К.: ТОВ СІКГРУП Україна, 2013 .- Т. II.- С. 281 - 300.
6. Чуприна Г.М. Оцінка якості життя у хворих з

розсіяним склерозом в аспекті коморбідності за допомогою опитувальника SF-36/ Чуприна Г.М.// Східно-Європейський неврологічний журнал .- 2015. –№6.- С.50-55.
7. Чуприна Г.М. Підхід до рефлексотерапії у комплексному лікуванні хворих з розсіяним склерозом з урахуванням коморбідності / Чуприна Г.М., Мурашко Н.К.// Сімейна медицина.– 2013. - № 4.- С.77-79.
8. Чуприна Г.М. Психопатологічні розлади у хворих з розсіяним склерозом за умов коморбідності: поширеність та особливості перебігу в залежності від виду супутньої патології / Чуприна Г.М.// Сімейна медицина.– 2015. - –№5(61).- С.168-170.
9. Cordeau D. Sexual disorders in women with MS: Assessment and management / Cordeau D., Courtois F.// Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2014- Vol.57.-№5.- P. 337–347.
10. DasGupta R. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. Management strategies./ DasGupta R., Fowler C.J. // Drugs 2003;63:153–66.
11. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis/ Das Gupta R., Wiseman O.J., Kanabar G. [et al.]// J. Urol.-2004.- Vol.171.- P. 1189–1193.
12. Murray T. J. Multiple sclerosis: the history of a disease/ Murray T. J.- New York:Demos, 2005.- 248 c.
13. Namey M. Elimination Dysfunction in Multiple Sclerosis/ Namey M. , Halper J. // International Journal of MS Care.- 2012.- Vol. 14, Supplement 1.- P. 1-26.
14. Prevalence of stress urinary incontinence in women with multiple sclerosis / Murphy A. M., Bethoux F., Stough D. [et al.]// Int Neurourol J.- 2012.-Vol.16.- P.86-90.

Особенности течения и подходы к лечению расстройств функций тазовых органов у больных рассеянным склерозом в условиях коморбидности

Чупрына Г.Н.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Свиридова Н.К.
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Парникоза Т.П.
к.мед.н., доцент кафедры неврологии и рефлексотерапии
Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Галуша А.И.
врач-невролог, заведующий отделения «Неврология сосудистой патологии»
КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница»

Попов А.В.
врач-невролог, заведующий отделения «Ранней реабилитации с интенсивной терапией»
КЗ КОР «Киевская областная клиническая больница»

Резюме
Изучали распространённость и особенности течения расстройств функций тазовых органов (РФТО) у больных рассеянным склерозом (РС) в аспекте коморбидности. Было обследовано 216 больных РС с различными формами течения. Установлено, что средний уровень распространённости РФТО в группе исследования составляет 86,6%. Наиболее тесно РФТО у больных РС коррелировали с длительностью заболевания, уровнем инвалидизации по EDSS, женским полом, уровнем усталости и показателями качества жизни. В группе больных РС с коморбидной патологией имеет место достоверное преобладание симптомов РФТО и сочетанных форм РФТО. Установлено, что применение методов рефлексотерапии у больных РС позволяет более эффективно лечить проявления РФТО.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидность, тазовые расстройства, рефлексотерапия.

The course and approach to the treatment of pelvic organs disorders in patients with multiple sclerosis in the comorbidity

Chupryna G.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Svyrydova N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Parnikoza T.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Galusha A.
Neurologist, Kyiv Regional Hospital

Popov A.
Neurologist, Kyiv Regional Hospital

Summary
We studied the prevalence and characteristics of the disorders of the pelvic organs (DPO) in patients with multiple sclerosis (MS) in the aspect of comorbidity. The study involved 216 MS patients with different forms of course. It was found that the average prevalence DPO in the study group was 86.6%. The most closely DPO MS patients correlated with disease duration, level of disability (EDSS), female gender, level of fatigue and quality of life indicators. In the group of MS patients with comorbid pathology holds a significant prevalence of symptoms DPO and combined forms DPO. It was found that the use of acupuncture techniques in MS patients allows more effectively treat the symptoms DPO.

Key words: multiple sclerosis, comorbidity, pelvic disorders, acupuncture.

УДК: 616.8-009.7

Альтернативные анальгетики: возможности витаминов группы В

Свиридова Н.К.
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме
В ряде исследований показан антиноцицептивный и антигипералгезический эффекты при использовании тиамина, пиридоксина и цианокобаламина на моделях гипералгезии. Высказано предположение, что эти результаты активации сочетания тиамина, цианокобаламина, пиридоксина увеличивают синтез и секрецию серотонина в различных отделах головного мозга. Кроме того, анальгетическое действие витаминов группы В, связано с увеличением тормозного контроля афферентных ноцицептивных нейронов в спинном мозге и уменьшением ответа нейронов таламуса при ноцицептивной стимуляции. В нашей работе представлены результаты анализа эффективности применения препарата Витаксон, обладающего анальгетическим действием. Проведенное исследование подтверждает клинический опыт высокой эффективности витаминов группы В в терапии острых болей в спине (люмбаго). Монотерапия препаратом Витаксон сопровождается достоверно большим ($p<0,05$) снижением интенсивности болевого синдрома при люмбаго на протяжении всего курса лечения (10 дней) при практическом отсутствии нежелательных побочных явлений.

Ключевые слова: боль в спине, эффективность лечения боли, Витаксон, витамины группы В.

К развитию болевой симптоматики приводят заболевания, связанные с дегенеративными процессами, инфекциями, воспалением, онкологической патологией, операциями, травмами и переломами конечностей. Развитие этих физиологических нарушений требует терапевтического подхода с использованием нескольких классов анальгетиков для обезболивания, однако, по-прежнему ограничивается небольшим количеством лекарственных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков и опиоидов. Следует учесть, что большинство из этих препаратов имеют побочные эффекты, что ограничивает их применение в клинической практике [1, 2,3].

Нестероидные противовоспалительные препараты являются одними из наиболее широко используемых лекарств в мире, которые продемонстрировали эффективность в снижении боли и процессов воспаления [4,5]. Их эффективность была документально подтверждена в РКИ, включая остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагру, дисменорею, зубную боль и головную боль [6-12]. Основной механизм действия включает ингибирование провоспалительных ферментов циклооксигеназы (ЦОГ). НПВП, как класс, включают в себя как традиционные неселективные НПВП, которые неспецифически ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, и селективные ЦОГ-2. Несмотря на то, что эффективность снижения боли и воспаления при НПВП связана со значительным риском серьезных желудочно-кишечных побочных эффектов при длительном применении [13], были разработаны специфические ингибиторы ЦОГ-2 изофермента с противовоспалительным и обезболивающим преимуществом, в то время как гастропротекторная активность ЦОГ-1 осталась нейтральной. Однако следует учесть проблему потенциальной сердечно-сосудистой токсичности ингибиторов ЦОГ-2 [13], поскольку данные нескольких крупных рандомизированных контролируемых и эпидемиологических исследований структурно различных ингибиторов ЦОГ-2 показали, что они повышают риск развития инфаркта миокарда и инсульта [14, 15,16,17].

НПВП различают по времени начала и продолжительности обезболивающего эффекта. Чем дольше период полураспада препарата, тем медленнее начало действия. Кроме того, более высокая доза имеет более быстрое начало, более высокий пик эффекта и более длительный срок. В лечении боли целесообразно начинать с высокой дозы короткоживущего лекарственного средства, а затем корректировать и снижать дозу, когда обезболивающая эффективность достигнута. Для лечения хронической боли, введение НПВП с длительным периодом полураспада (например, напроксен, ЦОГ-2 ингибиторы) имеет очевидные преимущества что позволяет его использовать 1-2 раза в день. Строгое соблюдение курса лечения требует введения лекарственного средства несколько раз в день и может быть трудным даже для самого пациента. Также следует помнить, что НПВП связаны с целым рядом других побочных эффектов таких, как: изменения функции почек,

воздействие на артериальное давление, повреждения печени и ингибирование тромбоцитов, которое может привести к повышенной кровоточивости. Кроме того, следует учитывать, что многие побочные эффекты НПВП развиваются в зависимости от времени, таким образом, что «долгосрочное использование», вероятно, следует добавить в список факторов риска развития ЖКТ побочных эффектов. Рекомендуется не превышать 3 дней лечения при лихорадке и 10 дней - для анальгезии [18].

Эффективной стратегией для уменьшения возникновения этих побочных эффектов является сочетание НПВП с двумя или более анальгетиками, каждый из которых имеет различные механизмы действия. Синергетический результат дает достаточный анальгетический эффект при относительно низких дозах, что снижает интенсивность и частоту развития нежелательных побочных эффектов [19]. Сегодня показано, что комбинация диклофенака и витаминов группы В (ВГВ) эффективна в снижении нейропатической боли [20, 21], где показано, что можно уменьшить дозу диклофенака и продолжительность лечения боли [20, 22]. Доказано, что в комбинации с ВГВ доза диклофенака снижается на 45% при выраженном преимуществе в обезболивающей терапии и, после 3-х дней лечения, статистически значимая более высокая часть пациентов с люмбаго, получавших диклофенак + ВГВ, завершили исследование из-за успешного лечения по сравнению с пациентами, которые получали только диклофенак [22]. Комбинированная терапия дала превосходные результаты в уменьшении боли, улучшении подвижности и функциональности.

Доказано, что витамины группы В (В1, В6 и В12) имеют антиноцицептивное или обезболивающее действие, потенцируют анальгезию НПВП. В экспериментах на животных, тиамин (В1 витамин) доказана антиноцицепция на разных моделях боли при раздражении афферентных волокон [23, 24]. В РКИ доказано, что введение бенфотиамина показало значительное улучшение у пациентов с диабетической и алкогольной полинейропатией [25, 26]. Введение пиридоксина (витамин В6) улучшает симптомы, которые характеризуют развитие туннельных синдромов и периферической полинейропатии [27, 28]. Системное использование цианокобаламина (витамин В12) для пациентов с болью в спине приводит к значительному снижению боли, снижению потребления ацетаминофена в качестве адъювантной терапии [29].

Учитывая, что в ряде исследований показан антиноцицептивный и антигипералгезический эффекты при использовании тиамина, пиридоксина и цианокобаламина на моделях гипералгезии [30, 31], высказано предположение, что результаты активации сочетания тиамина, цианокобаламина, пиридоксина увеличивают синтез и секрецию серотонина в различных отделах головного мозга [32, 33]. Кроме того, анальгетическое действие витаминов группы В, связано с увеличением тормозного контроля афферентных ноцицептивных нейронов в спинном мозге [34] и уменьшением ответа нейронов таламуса при ноцицептивной стимуляции [35]. Совсем недавно были подтверждены анальгезирующие эффекты ВГВ, которые могут активировать опиоидные рецепторы, в тех случаях, где боль не удалось купировать налоксоном [31].

Целью настоящей работы было провести рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности препарата Витаксон и диклофенака в лечении острых болей в нижней части спины. Препарат содержит витамины В1 (тиамин), В6 (пиридоксин) и В12 (цианокобаламин), дефицит которых может приводить к неврологическим расстройствам, главным образом со стороны периферической нервной системы. Препарат быстро восполняет дефицит указанных витаминов.Тиамин является кофактором ферментов, переносящих двухуглеродные группы в реакциях декарбоксилирования. Пиридоксин является кофактором трансаминаз, а также кофактором в некоторых других реакциях метаболизма аминокислот. Цианокобаламин является кофактором в реакциях переноса одноуглеродных групп. Лидокаин — местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. Препарат Витаксон представлен раствором для внутримышечных инъекций в ампулах по 2 мл, в состав которой входит: тиамина гидрохлорид в пересчете на 100% безводное вещество 100 мг; пиридоксина гидрохлорид в пересчете на 100% сухое вещество 100 мг; цианокобаламин в пересчете на 100% сухое вещество 1 мг; лидокаина гидрохлорид в пересчете на 100% сухое вещество 20 мг. Препарат Витаксон используется в комплексной терапии следующих заболеваний: нейропатическая боль, вызванная полинейропатией (в т.ч. диабетическая и алкогольная); невриты и невралгии: невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия, болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (дорсалгия, люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника).

Способ применения препарата Витаксон: в целях быстрого достижения высоких плазменных концентраций при тяжелых и острых болевых состояниях в течение первых дней вводят по 2 мл/сут внутримышечно. По мере стихания болевого состояния и в более легких случаях вводят по 2 мл 2–3 раза в неделю. В интервалах между введениями препарат принимают внутрь. Рекомендуется осуществлять еженедельное медицинское наблюдение и как можно раньше перейти на прием внутрь.

В наше исследование было включено 47 пациентов, страдающих люмбаго. Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18–60 лет; клини-

ческая картина острого нетравматического люмбаго, длящегося не более 3 дней, с оценкой тяжести боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0–100 мм) от 20 до 80 мм. Все больные были разделены на 2 группы: в первую группу («В») вошли 24 больных, получавших в течение 10 дней внутримышечно по 2,0 мл препарата Витаксон, во вторую группу («Д») вошли 23 больных, принимающих диклофенак внутримышечно по 75 мг в день. Никаких других фармакологических препаратов и/или физиопроцедур пациентам групп не назначалось. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. Максимальный срок применения препаратов был 10 дней. Если у пациента наблюдалось значительное уменьшение выраженности боли (по ВАШ < 20 мм и по субъективным ощущениям пациента), он мог прекратить лечение. Дизайн исследования был взят из примеров использования комбинации витаминов группы В и диклафенака, монотерапии витаминов группы В или моторерапии диколофенака, как наиболее часто используемых препаратов в лечении боли [30, 31, 32, 33, 34, 35].

Средний возраст в группе «В» составил 47,3±7,1 года, в группе «Д» — 45,8 ± 8,9. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (p>0,05). Методы исследования: клинико-неврологический, параклинический (МРТ, КТ). Эффективность проводимой терапии определяли с помощью ВАШ, опросника функциональности впечатлений пациентов (ОФП) и оценки мобильности позвоночника (измерение расстояния от пальцев до пола при сгибании туловища вперед — РПП). При работе с ВАШ исследователь просил пациента сделать отметку на 100-миллиметровой линейке:т 0 (нет боли) до 100 мм (выраженная боль). Результат оценивали как расстояние от края шкалы (0 мм) до отметки, поставленной пациентом.

При заполнении ОФП больные должны были дать ответ «да» или «нет» на 12 вопросов, по выполнению их повседневных навыков. За каждый ответ «да» присваивался один балл. Общее количество баллов и баллы отдельных вопросов сравнивали с проводимыми видам терапии во время каждого визита (визит 1, визит 2, визит 3). Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6,0.

Результаты иследования.

При оценке жалоб и клинико-неврологической характеристики пациентов, болевой синдром был представлен мышечно-тоническими нарушениями (100% в 2-х группах). Оценка неврологического статуса, с учетом результатов теста Шобера и оценки выраженности симптома Ласега, нтенсивности боли по шкале ВАШ в сравниваемых группах до лечения достоверно не отличалась.

Среднее значение ВАШ в группе «В» составило 64,2 ± 13,5 мм, а в группе «Д» - 65,1 ± 12,8 мм. До начала лечения наблюдались также небольшие различия между обеими группами при измерении расстояния от пальцев до пола при сгибании туловища вперед: группа «В» - 21,0 ± 5,7 см, группа «Д» - 22,4 ± 9,0 см. Сумма баллов по ОФП в группе «В» (среднее значение 10; 5–12) соответствовала значению в группе «Д» (среднее значение 10; 6–12). Во время визита 1 выраженность боли (ВАШ, мм) коррелировала с расстоянием от пальцев до пола при сгибании туловища вперед (см). В группах «В» и «Д» отмечено статистически достоверное снижение боли по шкале ВАШ, начиная со второго дня терапии и всего курса лечения (p < 0,05). Сравнивая в целом эффективность лечения в изучаемых группах, можно отметить значительное и последовательное уменьшение боли в течение всех дней терапии (табл.1). Для оценки динамики снижения болевого синдрома был проведен анализ изменений по шкале ВАШ. К 3-му дню лечения во всех группах было достигнуто клинически значимое для пациентов уменьшение боли (более чем на 30%). Следует подчеркнуть, что уменьшение боли на 30% считается клинически значимым улучшением.

Таблица1

Пациенты, которые достигли первичной конечной точки исследования (через 3 дня после начала лечения)

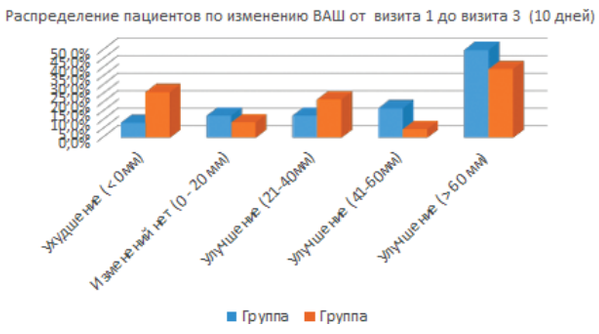
Причины выбывания из мсследования	Группа «В» (лечение витаминами группы В) n=24	Группа «Д» (лечение диклофенаком) n=23
	n (абс) / %	n (абс) / %
Достаточно эффективное снижение боли	10/41,6%	10/43,7%
Неэффективность терапии	1/4,1%	2/8,6%*
Развитие побочных эффектов	1/4,1%	4/17,3%*

*- различие между группами (p<0,05)

Средние значения ВАШ во время визита 2 (оценка данных на 3-й день) в группе «В» составили 34,4±19,0 мм, в группе «Д» - 36,1±19,0 мм. Среди пациентов, которые продолжили исследование дальше, значения ВАШ достоверно различались в пользу группы «Д» (группа «Д» - 35,9 ± 10,0 мм, группа «В» - 33,1 ± 10,0 мм; p<0,05).

Спустя 3 дня лечения интенсивность боли уменьшалась в обеих исследуемых группах. Среднее снижение значений ВАШ во время визита 3 в группе «В» составило 27,8 ± 17,0 мм (p<0,05), в группе «Д» — 20,1 ± 18,0 мм (p<0,05). Различия между двумя группами были статистически достоверными. Лечение витаминами группы В обусловило улучшение значений ВАШ у большего количества пациентов (66,7 %) по сравнению с группой «Д» (60,8 %). При объединении изменений значений ВАШ от визита 1 к визиту 2 и визиту 3 в три основных категории улучшение наблюдалось в группе «В» (рис. 1).

Рис.1 Распределение пациентов по изменению ВАШ от визита 1 до визита 3 (10 дней) между группой «В» и группой «Д».



В нашей работе мы проанализировали количество больных с различной степенью регресса боли: с полным купированием — на 100%, с регрессом на 50 и 30% в зависимости от длительности терапии. На второй день терапии клинически значимое улучшение отметили 10 человек в группе «Д», что достоверно больше, чем в этот день в группах «В» (p<0,05). Однако можно заметить, что начиная с 4-го и 5-го дня лечения количество больных с регрессом боли более чем на 30% было большу в группе «В». Больным также предлагалось самостоятельно оценить обезболивающий эффект препаратов по шкале субъективных впечатлений. По итогам 10 дней лечения полное устранение боли отметили 50,0% пациентов в группе «В» и 39,1% пациентов в группе «Д». О том, что боли уменьшились незначительно, сообщили 21,7% больных, принимавших изолированно диклофенак и 12,5% больных, принимавших Витаксон. В группе пациентов, получавших диклофенак, у 1 человека боли сохранялись на протяжении 8 дней лечения, и пациент был госпитализирован.

На протяжении лечения у ряда больных были выявлены побочные реакции: дискомфорт в животе, боли в желудке, тошнота, диарея. Анализ побочных реакций показал, что большинство из них связаны с приемом диклофенака. Их количество было достоверно выше в группе пациентов, принимавших диклофенак (17,3%), ниже - в группе пациентов, принимавших Витаксон (4,1%, p<0,05), крапивница у 1 больного на 9-й день терапии). В связи с побочными эффектами и ухудшением от терапии отказались 25,9% в группе «Д», 8,3% - в группе «В». Таким образом, достоверно большее количество больных прекратило лечение из-за побочных явлений, связанных с применением диклофенака.

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об обезболивающем эффекте витаминов В1, В6 и В12, что подтверждает и расширяет данные предыдущих исследований [30, 31, 32, 33, 34, 35]. Таким образом, наши данные подтверждают данные предыдущих исследований об эффективность витаминов группы В в обезболивание при острой боли в спине.

Достоверное анальгетическое действие отмечается со второй инъекции препарата Витаксон.

Эффект Витаксона, препарата не относящегося к анальгетикам, оказался сопоставимым с диклофенаком - «классическим» обезболивающим средством.

В нашем исследовании побочные явления и осложнения во время и после окончания терапии были связы с приемом диклофенака – получен высокий процент побочных явлений и ухудшений (25,9%), что говорит о его недостаточно высоком уровне.

Следует отметить, что витамины группы В (тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) используются не только при лечении боли и воспаления как сами по себе, так и в сочетании другими НПВП при различных болезненных заболеваний, таких как полиневропатии, дегенеративные заболевания позвоночника, ревматические заболевания люмбаго, где большинство клинических исследований оценивали эту комбинацию в нейропатической боли [36,37,38].

Почему нами было проведено это исследование? Потому, что при выборе препарата исходят из интенсивности болевого синдрома: при легкой боли рекомендовано местное применение топикальных средств на основе НПВП, при умеренных болях назначаются таблетированные препараты, при сильно выраженном болевом синдроме предпочтение отдается инъекционным препаратам с последующим переходом на прием лекарств per os. Если недельный курс приема препарата не купирует болевой синдром, врачу необходимо пересмотреть тактику лечения, разобраться в структуре болевого синдрома и выяснить причины неэффективности НПВП в каждом конкретном случае. Причин такой неэффективности может быть несколько: плохое кровоснабжение в очаге воспаления (тогда противо-

воспалительный препарат можно ввести адресно — прямо в эпицентр боли и воспаления путем блокады с местными анестетиками под ультразвуковым или рентгеноскопическим контролем) или стойкий спазм паравертебральных мышц с формированием порочного круга «боль-спазм-боль». При мышечно-тонических болевых синдромах и при хронизации боли в спине НПВП неэффективны в качестве монотерапии — они просто не способны «успокоить» расторможенные отделы нервной системы. Кроме того, НПВП не влияют на нейропатический компонент боли, что важно учитывать при выборе схемы терапии для пациентов с хронической болью.

Учитывая риск побочных действий НПВП, особенно риск серьезных желудочно-кишечных осложнений, необходим обоснованный выбор особенно у таких групп пациентов, как: пациенты в возрасте старше 65 лет; пациенты с язвенной болезнью в анамнезе; пациенты, принимающие кортикостероиды; пациенты, принимающие антикоагулянты; пациенты, принимающие аспирин.

Что делать в таких случаях? Существуют четыре класса лекарственных средств, а именно ингибиторы протонной помпы (ИПП), простагландины, гистамина H2-блокаторы и антациды, которые рекомендованы для совместной терапии для снижения влияния НПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Профилактическое применение ИПП у больных с ЖКТ событиями в анамнезе считается приемлемым, однако защитные эффекты ИПП ограничиваются лишь слизистой оболочкой желудка, где он специфически подавляет секрецию кислоты [39], но использование высоких доз связанно с появлением диареи, что способствует прекращению лечение. Следует также отметить, что ИПП, например, мизопростол, повышает тонус матки и является широко используемым препаратом для прерывания беременности, что исключает возможность его использования у беременных.

На сегодняшний день нет убедительных доказательств, что одновременное введение гистамина H2-блокаторов или антацидов предотвращает возникновение ЖКТ побочных реакций [40,41]. Гистамина H2-блокаторы снижают частоту диспепсии у пациентов с использованием НПВП, но в стандартных дозах они имеют мало или вообще не оказывает влияния на слизистую желудка, а использование гистамина H2-блокаторов для подавления НПВП-индуцированной диспепсии может удвоить риск серьезных желудочно-кишечных кровотечений [40,41, 42].

Есть ли выход из этой ситуации? Есть. В работе Mibielli M. (2009) была проведена оценка влияния витаминов B1, B6 и B12 на успех анальгезии с диклофенаком у пациентов с острым прострелом, чтобы определить количество пациентов с достаточно эффективным снижением боли после 3 дней лечения [43]. Дизайн исследования включал рандомизированное, двойное слепое контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, в которых пациенты получали 2 раза в день пероральное введение либо комбинированной терапии, группа DB (50 мг диклофенака плюс 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина и 1 мг цианокобаламин) или монотерапии -диклофенак, группа D (50 мг диклофенака). Период исследования длился максимум 7 дней. Если эффективное снижение боли было достигнуто (определяется как визуальная аналоговая шкала <20 мм), пациенты могли отказаться от лечения через 3 или 5 дней. Группа DB включала 187 пациентов и группа D включала185 пациентов. После 3 -х дней лечения, статистически значимая большая часть была в группе DB (n = 87; 46,5%), чем в группе D (n = 55; 29%) (p = 0,0005). Кроме того, комбинированная терапия дала превосходные результаты в снижении боли, улучшении подвижности и функциональности. Был сделан вывод, что сочетание диклофенака с ВГВ превосходит монотерапию диклофенаком после 3 дней лечения.

В работе Geller M. (2016) был проведен анализ функциональных возможностей пациента, получавших либо Диклофенак + витамины группы B (группа DB) или монотерапия диклофенаком (группа D) с тем , чтобы лучше понять влияние комбинации диклофенака с витаминами B1, B6, B12 на качество жизни [44]. Был проведен ретроспективный анализ данных, полученных в ходе исследования Dolor, используя программное обеспечение. При предварительной обработке не было статистически значимых различий между группами лечения (p> 0,05 для всех элементов). На 2 -м визите в обеих группах лечения наблюдалось статистически значимое улучшение (p <0,05 для всех элементов). На 2 -м визите, сравнивая распределение пациентов в каждой группе лечения с «улучшением», «без изменений» или «ухудшение», было статистически значимое превосходство среди субъектов группы DB. Эти результаты подтверждают ранее опубликованные данные, которые указывает на преимущество сочетания витаминов группы B с диклофенаком в лечении пациентов с болью в пояснице.

В работе Gazoni F. и др.(2016) проведен обзор последних публикаций, а также обзора Cochrane начиная с 2008г. о роли ВГВ в лечении периферической нейропатии, чтобы определить достоверную клиническую пользу ВГВ в качестве анальгетиков [45]. Было отмечено, что витамины группы B имели значительный эффект в лечении боли при полинейропатиях, остеохондрозе, остеоартрозе и постгерпетической невралгии, как в качестве адъювантных препаратов, так и в качестве монотерапии. Кроме того, витамины группы B имели противовоспалительное и противозудное действие [43, 46-50]. Обзор публикаций по данным эффективности витаминов группы B в лечении невропатической боли, указывают на положительный эффект, но с различными

дозами и разными способами введения. Доказано, что у пациентов с невропатической болью, после 12 недель введения витаминов группы В было значительное улучшение симптомов невропатии. Доказано, что улучшилась нейропатическая боль после 60 дней ежедневного использования витамина В12 (3 мкг), связанного с уридин монофосфата (50 мг) и фолиевой кислоты (400 мг), , но в доза внутримышечной иньекции 2000 мг 2 раза в неделю в течение 3 месяцев показала более высокую эффективность витамина В12 по сравнению с нортриптилином (10мг) у больных с полинейропатией при сахарном диабете [46]. Stracke и др. [47] с использованием Бенфотиамина (600 или 300 мг, перорально, 1 раз в день в течении 6 недель) для диабетической невропатии, наблюдали значительное анальгезирующим результаты, особенно когда были использованы более высокие дозы. Доказано [51], что у пациентов с хроническими болями в пояснице витамин В12 (500 мкг внутримышечно, 3 раза в неделю в течение 2 месяцев) снизилась боль и связанная с ней функциональная недееспособность. Витамин В12 в качестве болеутоляющего адъюванта может быть альтернативой для лечения острой боли в спине и шее и тазобедренном суставе, когда существуют высокие риски для применения НПВП. Другие исследования в лечении ноцицептивных болей, таких как остеоартороз коленного сустава и боли после перелома конечности, показали обезболивающее действие витаминов группы В [52, 53] как в одиночку, так и в сочетании с противовоспалительными препаратами.

В работе Alvarado A. и др. (2016) при оценке физиологического и терапевтического воздействия на боль комплекса ввитаминов группы В [54] доказано, что безболивающее действие витаминов В1, В6 и В12 основывается на:

1) улучшении проводимости аксонов, которые могли бы внести свой вклад в обезболивание [55]
2) активация растворимой гуанилатциклазы различных тканях [56]
3) подавление тепловой гипералгезии (не механическая) [58]
4) восстановительная активация поврежденных нервов, которая способствует восстановлению функции нерва [55]
5) снижение внутриклеточных уровней глутамата и клеточной структуры кальциевых каналов [59]
6) снижение повреждения нервного волокна из-за нарушения обмена веществ: снижение окислительного стресса, снижение активации гексозамина [60]
7) регулирование углеводного обмена [61]

Выводы

Проведенное исследование подтверждает клинический опыт высокой эффективности витаминов группы В в терапии острых болей в спине (люмбаго).

Монотерапия препаратом Витаксон сопровождается достоверным ($p<0,05$) снижением интенсивности болевого синдрома при люмбаго на протяжении всего курса лечения (10 дней) при практическом отсутствии нежелательных побочных явлений.

Терапия острых болей в спине (люмбаго) диклофенаком является эффективной, но сопровождается нежелательными побочными явлениями, что следует учитывать при выборе тактики лечения.

Наше исследование подтверждает мировые данные о достоверной клинической пользе витамином группы В в качестве анальгетиков.

Литература:

1. Héctor A. Ponce-Monter, Mario I. Ortiz, Alexis F. Garza-Hernández, Raúl Monroy-Maya, Marisela Soto-Ríos, Lourdes Carrillo-Alarcón, Gerardo Reyes-García, and Eduardo Fernández-Martínez. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery//Pain Research and Treatment.-Volume 2012 (2012), Article ID 104782, 5 pages
2. G. Ivani and F. Tonetti, "Postoperative analgesia in infants and children: new developments," Minerva Anestesiologica, vol. 70, no. 5, pp. 399–403, 2004.
3. A. Beck, K. Salem, G. Krischak, L. Kinzl, M. Bischoff, and A. Schmelz, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics. Effects on bone healing,"Operative Orthopadie und Traumatologie, vol. 17, no. 6, pp. 569–578, 2005
4. Ong, P. Lirk, C.H. Tan, R.A. Seymour. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs// Clin Med Res. 2007 Mar; 5(1): 19–34.
5. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient//Gastroenterology.-2001;120:594–606.
6. Simon LS. Biologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Rheumatol 1997;9:178–182.
7. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:423–432.
8. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. Inflammopharmacology 2005;13:343–370.
9. Schnitzer TJ; American College of Rheumatology. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. J Pain Symptom Manage 2002;23:S24–S30.
10. Connolly TP. Cyclooxygenase-2 inhibitors in gynecologic practice. Clin Med Res 2003;1:105–110
11. Ong KS, Seymour RA. Maximizing the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drug use for postoperative dental pain: an evidence-based approach. Anesth Prog 2003;50:62–74.
12. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Neurol 1998;55:210–217.

13. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, Shekelle P. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs//J Rheumatol.-2002;29:804–812.
14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group// N Engl J Med.-2000;343:1520–1528.
15. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group; Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg2003;125:1481–1492.
16. Furberg CD, Psaty BM, FitzGerald GA. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. Circulation2005;111:249.
17. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. Lancet 2005;365:475–481
18. Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. Clin Ther 2000;22:500–548.
19. M. Curatolo and G. Sveticic, "Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination," Best Practice and Research, vol. 16, no. 4, pp. 507–519, 2002.
20. O. S. Levin and I. A. Moseikin, "Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy," Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova, vol. 109, no. 10, pp. 30–35, 2009.
21. A. Kuhlwein, H. J. Meyer, and C. O. Koehler, "Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes," Klinische Wochenschrift, vol. 68, pp. 107–115, 1990.
22. M. A. Mibielli, M. Geller, J. C. Cohen et al., "Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study," Current Medical Research and Opinion, vol. 25, no. 11, pp. 2589–2599, 2009.
23. D. S. Franca, A. L. S. Souza, K. R. Almeida, S. S. Dolabella, C. Martinelli, and M. M. Coelho, "B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice,"European Journal of Pharmacology, vol. 421, no. 3, pp. 157–164, 2001.
24. . Jurna, K. H. Carlson, D. Bonke, Q. G. Fu, and M. Zimmermann, "Suppression of thalamic and spinal nociceptive neuronal response by pyridoxine, thiamine, and cyanocobalamin," Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 585, pp. 492–495, 1990.
25. Z. G. Abbas and A. B. M. Swai, "Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy," East African Medical Journal, vol. 74, no. 12, pp. 803–808, 1997.
26. H. Woelk, S. Lehrl, R. Bitsch, and W. Kopcke, "Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I study)," Alcohol and Alcoholism, vol. 33, no. 6, pp. 631–638, 1998.
27. H. Okada, K. Moriwaki, Y. Kanno et al., "Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemadialysis and human recombinant erythropoietin," Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 15, no. 9, pp. 1410–1413, 2000.
28. J. M. Ellis and K. Folkers, "Clinical aspects of treatment of carpal tunnel syndrome with vitamin B6,"Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 585, pp. 302–320, 1990.
29. G. L. Mauro, U. Martorana, P. Cataldo, G. Brancato, and G. Leticia, "Vitamin B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study," European Review for Medical and Pharmacological Sciences, vol. 4, pp. 53–58, 2000.
30. G. D. Bartoszyk and A. Wild, "B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test," Neuroscience Letters, vol. 101, no. 1, pp. 95–100, 1989.
31. G. Reyes-García, R. Medina-Santillán, F. Terán-Rosales et al., "Analgesic effect of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain," Proceedings of the Western Pharmacology Society, vol. 44, pp. 139–140, 2001.
32. K. Dakshinamurti, S. K. Sharma, and D. Bonke, "Influence of B vitamins on binding properties of serotonin receptors in the CNS of rats," Klinische Wochenschrift, vol. 68, no. 2, pp. 142–145, 1990.
33. P. Hartvig, K. J. Lindner, P. Bjurling, B. Langstrom, and J. Tedroff, "Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography," Journal of Neural Transmission, vol. 102, no. 2, pp. 91–97, 1995.
34. Q. G. Fu, E. Carstens, B. Stelzer, and M. Zimmerman, "B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat," Neuroscience Letters, vol. 95, no. 1–3, pp. 192–197, 1988. 29 S. K. Sharma, B. Bolster, and K. Dakshinamurti, "Effects of pyridoxine on nociceptive thalamic unit activity," Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 585, pp. 549–553, 1990.

Керуй своїм настроєм!

Вітаксон®

Vitaxon



НОВЕ ЖИТТЯ НЕРВОВИХ КЛІТИН

Фармак

ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua

БЕЗ РЕЦЕПТА



ВІТАКСОН® —
оптимально ефективна комбінація лікувальних доз нейротропних вітамінів групи В з підвищеною засвоюваністю[1, 2]

Р. п. МОЗ України: №UA/10507/02/01 від 11.10.2010.
Препарат має статус безрецептурного. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под редакцией Н.Н. Яхно. — Москва, издательство РАМН, 2008. — 32 с.
2. Mooney S., Leudorf J.E. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. Molecules. 2009. T.14. P. 329–51.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

УДК: 616.8-009.7

Нейропротекторные свойства аргинина: доказательность 2016 года

Свиридова Н.К.
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме
Системное или пероральное введение аргинина улучшает функцию сердечно-сосудистой системы и уменьшает ишемию миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, снижает артериальное давление у больных гипертонической болезнью и у больных с нормальной или недостаточной функцией почек. Хотя концентрация аргинина в плазме крови не изменяется при гиперхолестеринемии, пероральное или внутривенное введение аргинина может значительно снизить эндотелиальную дисфункцию у пациентов с гиперхолестеринемией и у курильщиков. Основное действие аргинина объясняется его ролью в качестве предшественника синтеза оксида азота. L-аргинин влияет на патофизиологические механизмы, которые способствуют прогрессированию атеросклероза. L-аргинин можно считать интегративной частью мультимодального подхода к борьбе с острой сосудистой патологией головного мозга, развитием эксайтотоксичности и ишемическим повреждением головного мозга. Нейрозащитные свойства L-аргинина позволяют предположить, что они могут иметь потенциал в качестве нейропротекторной терапии для пациентов, перенесших инсульт.

Ключевые слова: нейропротекторы, инсульт, лечение, аргинин, Валаргин.

Фармацевтические препараты, обладающие низкой растворимостью, стали одним из основных вопросов, обсуждаемых сегодня среди ученых всего мира. Более 70% используемых лекарственных препаратов и 40% новых фармакологических соединений являются плохо растворимыми или нерастворимыми в воде [1, 2,3]. Например, аторвастатины являются гиполипидемическими средствами, которые широко используется в лечении гиперхолестеринемии, имеют очень хорошую проницаемость в кишечнике, но плохую биодоступность из-за низкой растворимости в воде, кристаллической природы и подверженности метаболизму в печени [4]. Существуют различные подходы усиления растворимости аторвостатина, которые включают твердую дисперсию [5, 6,7], уменьшение размеров [8], или использование, например, активирующих веществ [9]. Одним из таких является аргинин - аминокислота, которая играет важную роль в метаболических процессах организма человека [10]. Доказано положительное влияние аргинина на гипертонию [11, 12] репродуктивную физиологию [13], мышечную силу и массу тела [14], почечную и иммунную функции [15, 16].

Использование аргинина, как эффективного стимулятора для водных нерастворимых соединений доказано при взаимодействии π электрон-катиона [17, 18]. Важные данные получены при рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), где при различной температуре показано усиление молекулярных взаимодействий, происходящих в бинарной смеси. Кроме того, эта информация способствует лучшему пониманию взаимодействия каждого из компонентов в бинарной смеси.

L-аргинин классифицируется, как незаменимая аминокислота, которая преобразуется в аргиназу L-орнитин, предшественник полиаминов и мочевины, играющую важную роль в цикле мочевины. Аргинин служит предшественником креатинина, который участвует в энергетическом обмене мышечной и нервной системы для синтеза белков. Через его способность увеличивать секрецию гормона роста происходит влияние на иммунную систему. В зависимости от состояния организма и стадии развития патологического процесса, нормальная концентрация аргинина в плазме крове находится в пределах от 95 до 250 мкмоль/л [20].

Системное или пероральное введение аргинина улучшает функцию сердечно-сосудистой системы (ССС) и уменьшает ишемию миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, снижает артериальное давление у больных гипертонической болезнью и у больных с нормальной или недостаточной функцией почек. Хотя концентрация аргинина в плазме крови не изменяется при гиперхолестеринемии, пероральное или внутривенное введение аргинина может значительно снизить эндотелиаль-

ную дисфункцию у пациентов с гиперхолестеринемией и у курильщиков. Основное действие аргинина объясняется его ролью в качестве предшественника синтеза оксида азота (NO). Снижение концентрации L-аргинина в плазме крови приводит к инактивации NO и супероксида анионов (O2-). Реакции O2-, NO и их реакции с последующим образованием пероксинитритов имеют решающее значение в прогрессировании атеросклеротического процесса и характеризуется вазорелаксацией [20].

В ряде РКИ, длительное введение L-аргинина улучшает клиническую динамику при сердечно-сосудистых заболеваниях. Недостаток образования NO в ССС является важным патогенетическим фактором в развитии сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, и диабетическая ангиопатия [21].

Какие дополнительные эффекты действия характерны для L-аргинина?

Высокие дозы L-аргинина стимулируют секрецию гормона роста через гипофиз [22]. Одна доза L-аргинина (30 г вводят внутривенно в течение 30 минут) вызывает вазодилатацию [23,24,25]. Эта вазодилатация наблюдается сразу после начала инфузии у здоровых людей [23], больных артериальной гипетензией [24] и у пациентов с ишемической болезнью сердца, но не наблюдается у пациентов с первичной легочной гипертензией [24]. L-аргинин-индуцированная вазодилатация связана с увеличением высвобождения NO метаболитов, нитритов и нитратов.

В зависимости от различных доз и способов введения, которые были использованы в различных исследованиях, был сделан вывод, что эффекты L-аргинина и основные механизмы варьируют в зависимости от диапазона их концентрации в плазме. Выраженный сосудорасширяющий эффект был показан только в исследованиях, в которых L-аргинин вводили парентерально (внутривенно или внутриартериально) [21]. Эти данные не объясняют, как L-аргинин модулирует NO-зависимые биологические эффекты в диапазоне разных концентраций в плазме, но дают объяснение эффективности перорального использования L-аргинина в различных популяциях пациентов. Почему L-аргинин стал широко использоваться при коморбидной патологии?

Коморбидность неврологических больных с учетом кардиологической патологии

Первое клиническое применение L-аргинина при попытке улучшить сосудистую функцию у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями было опубликовано в 1991 году Drexler H. [27]. L-аргинин использовали у пациентов с ишемической болезнью сердца во время катетеризации сердца, где измеряли реакцию коронарного кровотока к ацетилхолину до и после L-аргинина. Эти исследователи показали, что L - аргинин усиливает реакцию кровотока к ацетилхолину при ишемической болезни сердца, но не в группе плацебо. С тех пор было много РКИ, доказывающих эффективность L-аргинина у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В работе Ceremuzynski L. [28] сообщили о значительном улучшении переносимости физической нагрузки у 22 больных с ишемической болезнью сердца, получавших пероральный L-аргинин, 6 г/сутки, в течение 3 дней в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [28]. В исследовании Bednarz B. [29] были подтверждены эти выводы в практически идентичном исследовании, где 25 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца проходили анализ исследований при физических нагрузках до и после 3 дней перорального использования L-аргинина (6 г/сутки). L-аргинин значительно улучшил продолжительность нагрузки, но не влиял на QT депрессию сегмента на ЭКГ. В другом исследовании [30] доказано, что 21 пациент со стабильной сердечной недостаточностью показали достоверно лучший результат при сравнении 9 г/сутки L-аргинина по сравнению с плацебо в течение 7 дней. Это исследование подтвердило значительное улучшение времени продолжительности нагрузки при пероральном применении L-аргинина, по сравнению с плацебо.

В одном из исследований [31], где 792 пациента с ишемической болезнью сердца были госпитализированы в течение 24 часов после начала острого инфаркта миокарда и включены РКИ, более 85% больных, получавших тромболитическую терапию для острого инфаркта миокарда, были рандомизированы для получения перорально L-аргинина (3 г 3 раза в сутки) или плацебо в течение 1 месяца. Конечная клиническая точка (смерть от сердечно-сосудистой патологии, повторный инфаркт, рецидивирующая ишемия миокарда, реанимация или шок, отек легких) существенно не отличались между 2 группами, но была положительная динамика в пользу L-аргинина (ОР 0,63, 95% ДИ 0.39-1.02, p=0,06). Конечная точка была значительно снижена приприеме L-аргинина в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией (19 против 31 события, p<0,05), а также снижение частоты событий клинической конечной точки.

Профилактика цереброваскулярных заболеваний при использовании L-аргинина

В настоящее время имеющиеся данные указывают на то, что пероральный L-аргинин может повлиять на эндотелий-опосредованные функции сосудов, такие как повышенная вазодилатация, снижение агрегации тромбоцитов, а также снижение эндотелиальной адгезии моноцитов. Эти эффекты возникают, когда концентрация L-аргинина в плазме повышена незначительно по сравнению с физиологическим диапазоном [32].

L-аргинина влияет на патофизиологические механизмы, которые способствуют прогрессированию атеросклероза. Такие патологические механизмы зависят от перорального L-аргинина на относительно ранних стадиях заболевания, когда функциональные изменения все еще обратимы, в то время как структурные атеросклеротические изменения сосудистой стенки менее чувствительны. Поэтому L-аргинина может использоваться в профилактике сосудистых заболеваний, но не в качестве терапии для регресса выраженного атеросклероза [33].

Защитная роль L-аргинина при развитии церебральной ишемии и эксайтотоксичности [34].

После начала ишемического повреждения головного мозга развивается широкий спектр патофизиологических факторов, который включает, но не ограничивает развитие эксайтотоксичности, воспаления, повреждения свободными радикалами и гибель клеток [34]. Эксайтотоксичность и генерирование свободных радикалов рассматриваются как ранние проявления инсульта [35]. После начала ишемии возникает падение pH, истощение АТФ, а затем нарушение Na +/K + насоса, что приводит к деполяризации мембраны. Это приводит к быстрому накоплению внутриклеточного глутамата и токсическому состоянию для которого характерно последующее увеличение внутриклеточного уровня Ca 2+. Таким образом, повышение внутриклеточного Ca 2+ в результате активации рецептора N-метил-D-аспартат (NMDA) активирует Ca 2+ -зависимый оксид азота (NO) и синтазу (NOS) [36, 37].

Сегодня доказана необходимость изучения эндогенных внутриклеточных процессов, которые могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней или агентов в минимизации/профилактике ишемического повреждения головного мозга и эксайтотоксичности. Доказано, что аргинин играет важную роль в модуляции NO и NOS, считается мощным вазопротектором, который регулирует сосудистый тонус и контролирует целостность сосудов [38]. NOS - изоформы, аргинин и NO были эффективны при разработке методов лечения, чтобы модулировать реакцию организма на церебральное ишемическое повреждение. Нарушенное функционирование кровеносных сосудов нуждается в потребности L-аргинина в качестве субстрата для NOS, иначе возрастает NO концентрация, что приводит к дополнительному повреждению головного мозга. Стимулирование синтеза NO, который затем взаимодействует с надпероксидом и участвует в образовании высокотоксичного пероксинитрита [39, 40] при определенных условиях (старение, диабет, гипертония и атеросклероз) приводит к повышающей регуляции дисбаланса аргинин/NOS и способствует дисфункции эндотелия [41, 42]. На модели развития острой эксайтотоксичности определили, являеется ли ишемическая модель потенциальным предиктором эксайтотоксичности и окислительного стресса. Глутамат и NMDA являются жизненно важными для нормального функционирования синапсов и физиологических процессов [34]. Тем не менее, фармакологическая гиперактивация этих рецепторов токсинами приводит к гиперактивности, что, в свою очередь, приводит к патологическому состоянию, известному как эксцитотоксичность, которая проявляется на ранних стадиях проявлений развития инсульта [43 - 48]. Повышенный уровень Ca 2+ при эксайтотоксичности активирует NOS и приводит к образованию NO и развитию окислительного стресса. Кроме того, было высказано предположение, что NO стимулирует токсичность глутамата [49]. Таким образом, L-аргинин можно считать интегративной частью мультимодального подхода к борьбе с острой сосудистой патологией головного мозга, развитием эксайтотоксичности и ишемическим повреждением головного мозга [34].

Возможно ли использование L-аргинина в остром периоде ишемического инсульта?

В настоящее время наиболее эффективным лечением является восстановление мозгового кровотока с помощью тромболизиса или тромбэктомии [50,52,53]. Однако, в настоящее время терапевтическое окно для тромболизиса настолько узкое, что большинство пациентов, перенесших инсульт, не могут получать лечение. Кроме того, есть риск развития внутричерепного кровоизлияния, как осложнения [54]. Однако, совершенно очевидно, что существует острая необходимость в новых, более широко используемых нейропротекторов, которые могут быть применены к пациентам с инсультом. Кроме того, любое лечение, которое может улучшить безопасность, терапевтическое окно и нейропротекторные результаты имеют большое клиническое значение. L-аргинин обладает мощными нейропротекторными свойствами на моделях травмы, которые имитируют инсульт [55,56,57]. Нейропротекторная активность усиливается с увеличением содержания аргинина [56], например, в условиях перманентной окклюзии средней мозговой артерии [56]. В недавнем исследовании [58] доказано, что L-аргинин содержащие пептиды являются нейропротективными при развитии патологии сетчатки глаза на модели эксайтотоксичности. Был сделать вывод, что нейрозащитные свойства L-аргинина могут иметь широокий потенциал в качестве нейропротекторной терапии для пациентов, перенесших инсульт [50].

Церебральный кровоток и цереброваскулярная реактивность L-аргинина [59]

Церебральная саморегуляция поддерживает постоянный поток крови в головном мозге, несмотря на изменение среднего артериального давления [60]. Ауторегуляция мозгового кровотока состоит из механо- и геморегуляции. Геморегуляция находится в прямой корреляции с уровнем в сыворотке крови углекислого газа (CO2) [60], и, в отличии от меха-

норегуляции, независимо от изменений среднего артериального давления. Механорегуляция зависит от давления и эндотелиальной вазодилатации. Установлено, что эндотелиальная вазодилатация больших артерий гораздо более выражена в сосудистой сети коры головного мозга, чем в других местах.

Эндотелиальная функция весьма специфична и может отличаться даже в пределах одного сосудистого русла, поэтому церебральная функция эндотелия может быть различна в разных сосудистых бассейнах. Кроме того, некоторые сосудистые бассейны могут быть более восприимчивы к хронической ишемии и инсульту. Более высокая заболеваемость и распространенность инсульта у мужчин свидетельствуют о том, что пол может оказать сильное влияние на эту разницу. По этой причине цереброваскулярную реактивность L-аргинина (ЦВР L-аргинина) сравнивали в передней и задней мозговых артериях здоровых молодых мужчин и женщин [59]. ЦВР L-аргинина была в задней мозговой артерии значительно выше, чем в передней мозговой артерии. Кроме того, ЦВР L-аргинина был значительно более выражена у женщин по сравнению с мужчинами. Поражение церебральной функции эндотелия в передней мозговой артерии у мужчин может помочь объяснить более высокую частоту ишемии и инсульта у мужчин [31].

Исследования с использованием потока опосредованной дилатации показали, что у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, и другими сосудистыми факторами риска наблюдается выраженная системная дисфункция эндотелия [63,64,65]. ЦВР L-аргинина была использована в нескольких исследованиях для определения церебральной функции эндотелия у этих пациентов. Дисфункция эндотелия сосудов головного мозга доказана у больных с артериальной гипертензией [66], сахарным диабетом [67], и у пациентов с лакунарными инфарктами [66]. ЦВР L-аргинина у больных с лакунарными инфарктами была достоверно ниже по сравнению со здоровыми людьми, но сопоставима с больными с сердечно - сосудистыми факторами риска [66]. Так как эндотелиальная дисфункция прецебральных артерий у пациентов с факторами риска цереброваскулярных событий доказана во многих исследованиях [61, 63], значит снижена и ЦВР L-аргинина у этих пациентов. Исследования включали пациентов с большими инфарктами в средней мозговой артерии [69], пациентов с симптоматическим стенозом внутренней сонной артерии [68], а также пациентов с малыми инфарктами и транзиторной ишемической атакой [70].

Инфузия L-аргинина в острой фазе инсульта может приводить к образованию свободных радикалов и способствовать в острой фазе прогрессированию патологического процесса. Причина в том, что ингибиторы NOS минимизируют реперфузию ишемического повреждения после острого инсульта, что важно учитывать в диагностике и лечении инсульта [71, 72]. Кроме того, это не влияет на все факторы риска. Следует отметить, что при использовании L-аргинина лечение статинами показало более выраженный эффект как у больных с лакунарными инфарктами, так и у пациентов с аналогичными факторами риска [73]. Этот анализ, вероятно, может подтвердить благоприятное влияние статинов на функцию эндотелия. Статины, как известно, меняют при этой комбинации NO-зависимую вазодилатацию, NO активность уменьшается под влиянием почти всех цереброваскулярных факторов риска [74]. Важно отметить, что эти результаты свидетельствуют о том, что терапию статинами следует рассматривать для профилактики множественных инфарктов и цереброваскулярных заболеваний [75].

Среди препаратов аргинина для энтерального использования особый интерес представляют препараты, содержащие свободную форму L-аргинина в больших дозах, поскольку их применение позволяет значительно увеличить комплаэнсность терапии, особенно на амбулаторном этапе лечения. Препарат Валаргин содержит: свободный L-аргинин — 3000 мг в форме шипучей таблетки. Активный ингредиент Валаргина -L-аргинин — аминокислота, которая способна синтезироваться в организме из других аминокислот, но при различных заболеваниях или при дефиците белков ее синтез резко снижается. Эта аминокислота играет важную роль в пластическом и энергетическом обменах, регулирует иммунные и метаболические процессы в организме человека. L-аргинин является предшественником для синтеза монооксида азота (NO) – сигнальной молекулы, принимающей участие в регуляции ряда физиологических процессов, таких как расширение кровеносных сосудов, снижение активации и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, торможение образования и развития атеросклеротических бляшек, передача нервных импульсов и иммунный ответ. Способность L -аргинина корригировать эндотелиальную дисфункцию сосудов обусловливает его назначение для профилактики атеросклероза и поддержки здоровья сердца и сосудов.

Рекомендации по применению: Валаргин употребляют по рекомендации врача как дополнительный источник L-аргинина — важного компонента регуляции обмена веществ и энергии, в том числе биосинтеза белков, образования оксида азота (NO) и метаболизма мочевины. Благодаря комплексному действию, ВАЛАРГИН может быть рекомендован с целью улучшения микроциркуляции в тканях ЦНС, что усиливает метаболизм в нейронах, способствует улучшению когнитивных функций (память, внимание, умственная деятельность);нормализации повышенного АД (за счет расширения и регуляции тонуса коронарных и периферических сосудов); предотвращения образования и развития атеросклеротических бляшек и нормализации повышенного

уровня ХС; снижения риска тромбообразования; защиты сердца и сосудов в условиях оксидативного стресса, что крайне важно при коморбидной патологии у неврологических пациентов.

Способ употребления и рекомендованная суточная доза:

1) употреблять взрослым во время приема пищи по 1 таблетке 1–2 раза в сутки, предварительно растворив в стакане (200 мл) питьевой воды комнатной температуры.
2) Длительность использования 8–15 дней.
3) При необходимости курс можно повторить. Перед применением рекомендуется консультация врача.

Вывод

Церебро-сосудистая реактивность к L-аргинину является перспективным методом анализа, который обеспечивает расширение возможностей нейропротекции Валаргина при развитии острой или хронической патологии головного мозга.

Нейропротекторні властивості аргініну: доказовість 2016 року

Свиридова Н.К.
д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме

Системне або пероральне введення аргініну покращує функцію серцево-судинної системи і зменшує ішемію міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця, знижує артеріальний тиск у хворих на гіпертонічну хворобу і у хворих з нормальною або недостатньою функцією нирок. Хоча концентрація аргініну в плазмі крові не змінюються при гіперхолестеринемії, пероральне або внутрішньовенне введення аргініну може значно знизити ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіперхолестеринемією і у курців. Основна дія аргініну пояснюється його роллю в якості попередника синтезу оксиду азоту. L-аргінін впливає на патофізіологічні механізми, які спряють прогресуванню атеросклерозу. L-аргінін можна вважати інтегративною частиною мультимодального підходу до боротьби з гострою судинною патологією головного мозку, розвитком ексайтотоксічності і ішемічним пошкодженням головного мозку. Нейрозахисні властивості L-аргініну дозволяють припустити, що він може мати потенціал в нейропротекторній терапії для пацієнтів, які перенесли інсульт.

Ключові слова: нейропротектори, інсульт, лікування, аргінін, Валаргін.Ключові слова: нейропротектори, інсульт, лікування, аргінін, Валаргін.

Neuroprotective properties of arginine: conclusiveness 2016

Svyrydova N.
Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

Systemic or oral administration of arginine improves the function of cardiovascular system and reduces myocardial ischemia in patients with coronary heart disease, lowers blood pressure in hypertensive patients and in patients with normal or poor kidney function. Although the concentration of arginine in the plasma do not vary with hypercholesterolemia, oral or intravenous administration of arginine can significantly reduce endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolemia and in smokers. The main action Arginina due to its role as a precursor of nitric oxide synthesis. L-arginine affects the pathophysiological mechanisms that exist method, the progression of atherosclerosis. L-arginine can be considered as an integrative part of a multimodal approach to combating acute cerebrovascular pathology, development-it excitotoxicity and ischemic brain injury. Neuroprotective properties of the L-arginine suggests that they may have potential as neuroprotective therapy in stroke patients.

Key words: neuroprotective, stroke, treatment, arginine, Valargin.

Література

1. Affandi M.M., Minaketan Tripathy, Majeed A.B. Conductometric and volumetric studies of atorvastatin in aqueous solution of ar-ginine// J. Adv. Pharm. Technol. Res. – 2016.- Jul-Sep; 7(3): 80–86.
2. Williams H.D., Trevaskis N.L., Charman S.A., Shanker R.M.et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development//Pharmacol Rev. -2013;65:315–499.
3. Di L., Fish P.V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development//Drug Discov Today.- 2012;17:486–95.
4. Lau Y.Y., Okochi H., Huang Y., Benet L.Z. Pharmacokinetics of atorvastatin and its hydroxy metabolites in rats and the effects of concomitant rifampicin single doses: Relevance of first-pass effect from hepatic uptake transporters, and intestinal and hepatic metabolism// Drug Metab Dis-pos. -2006;34:1175–81.
5. Uddin R., Ali F., Biswas S.K. Water solubility enhancement of Atorvastatin by solid dispersion method//Stamford J Pharm Sci.- 2010;3:43–6.
6. Shayanfar A., Ghavimi H., Hamishekar H., Jouyban A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties// J Pharm Pharm Sci. -2013;16:577–87.
7. Choudharya A., Ranaa A.C., Aggarwalb G., Kumara V., Zakir F. Development and characteriza-tion of

an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailabil-ity// Acta Pharm Sin B.- 2012;2:421–8.
8. Anwar M., Warsi M.H., Mallick N., Akhter S., Gahoi S., Jain G.K., et al. Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan-atorvastatin conjugate after oral administration to rats// Eur J Pharm Sci.- 2011;44:241–9
9. Shen H., Zhong M. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing atorvastatin// J Pharm Pharmacol.- 2006;58:1183–91.
10. Tapiero H., Mathé G., Couvreur P., Tew K.D. L-arginine //Biomed Pharmacother. 2002;56:439–45
11. Higashi Y., Oshima T., Ozono R., Matsuura H., Kambe M., Kajiyama G. Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients// Am J Hypertens. -1999;12(1 Pt 1):8–15
12. Böger R.H., Bode-Böger S.M. The clinical pharmacology of L-arginine// Annu Rev Pharmacol Toxicol.-2011;41:79–99.
13. Tanimura J. Studies on arginine in human semen. II. The effects of medication with L-arginine-HCL on male infertility// Bull Osaka Med Sch. -1967;13:84–9.
14. Angeli G., De-Barros T.L., De-Barros D.F., Lima M. Investigation of the effects of oral supple-mentation of arginine in the increase of muscular strength and mass// Braz J Sports Med.- 2007;13:129–32.
15. Fossel E.T. Improvement of temperature and flow in feet of subjects with diabetes with use of a transdermal preparation of L-arginine: A pilot study// Diabetes Care. -2004;27:284–5.
16. Klahr S. Can L-arginine manipulation reduce renal disease? //Semin Nephrol. -1999;19:304–9.
17. Collier S.R., Casey D.P., Kanaley J.A. Growth hormone responses to varying doses of oral argi-nine// Growth Horm IGF Res.- 2005;15:136–9.
18. Arakawa T., Kita Y., Koyama A.H. Solubility enhancement of gluten and organic compounds by arginine//Int J Pharm.- 2008;355:220–3.
19. Hirano A., Arakawa T., Shiraki K. Arginine increases the solubility of coumarin: Comparison with salting-in and salting-out additives// J Biochem.- 2008;144:363–9.
20. Tapiero H., Mathé G., Couvreur P., Tew K. I. Arginine// Biomed Pharmacother.- 2002.- Nov;56 (9):439-45.
21. Rainer H. Böger.The Pharmacodynamics of L-Arginine//American Society for Nutrition.- 2007.- 441 p.
22. Merimee T.J., Rabinovitz D., Riggs L., Burgessi J.A., Rimoin D.L., Cokusick V.A. Plasma growth hormone after arginine injection// N Engl J Med.- 1967;276:434–9.
23. Bode-Böger S.M., Böger R.H., Creutzig A., Tsikas D. et all.L-Arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy volunteers.// Clin Sci.- 1994;87:303–10.
24. Bode-Böger S.M., Böger R.H., Alfke H., Heinzel D., Tsikas D. et.all. L-arginine induces NO-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia - a randomized, controlled study// Circulation.-1996;93:85–90.
25. Bode-Böger S.M., Böger R.H., Galland A., Junker W., Tsikas D., Frölich J.C. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the effects of intravenous and oral L-arginine on nitric oxide formation and peripheral haemodynamics in healthy human subjects//Br J Clin Pharmacol.- 1998;46:489–97.
26. Böger R.H., Bode-Böger S.M., Heinzel D., Höper M., Mügge A., Frölich J.C. Differential systemic and pulmonary haemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary heart disease and primary pulmonary hypertension// Int J Clin Pharmacol Ther.- 1996;34:323–8.
27. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary mi-crocirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine// Lancet.- 1991;338:1546–50.
28. Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris// Am J Cardiol. -1997;80:331–3.
29. Bednarz B., Wolk R., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K., Winek D., Ceremuzynski L. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris// Int J Cardiol.-2000;75:205–10.
30. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J., Herbaczynska-Cedro K., Ceremuzynski L. L-Arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure// Kardiol Pol. - 2004;60:348–53.
31. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P., Szpajer M., Janik K. et. al. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial//Kardiol Pol.- 2005;62:421–7.
32. Böger R.H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medi-cine and beyond// Ann Med. - 2006;38:126–36.
33. Zeynalov E., Susan M. Jones. Recent advances and future directions in preclinical research of arginine-vasopressin (AVP) receptor blocker conivaptan in the context of stroke// Neural Regen Res.- 2016 Mar; 11(3): 392–393.
34. Abdullah Shafique Ahmad, Zahoor Ahmad Shah, Sylvain Doré. Protective Role of Arginase II in Cerebral Ischemia and Excitotoxicity//J Neurol Neurosci.- 2016; 7(2): 88.
35. Wahlestedt C., Golanov E., Yamamoto S., Yee F., Ericson H., et al. Antisense oligodeoxynucleo-tides to NMDA-R1 receptor channel protect cortical neurons from excitotoxicity and reduce focal ischaemic infarctions //Nature.- 1993;363:260–263.
36. Szatkowski M., Attwell D. Triggering and execution of neuronal death in brain ischaemia: two phases of glutamate release by different mechanisms // Trends Neurosci.- 1994;17:359–365.
37. Murphy S., Gibson C.L. Nitric oxide, ischaemia and brain inflammation //Biochem Soc

Trans.-2007;35:1133–1137.
38. Kitaura H., Uozumi N., Tohmi M., Yamazaki M., Sakimura K., et al. Roles of nitric oxide as a vasodilator in neurovascular coupling of mouse somatosensory cortex// Neurosci Res. - 2007;59:160–171.
39. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and dis-ease // Physiological Reviews. - 2007;87:315–424.
40. Szabo C., Ischiropoulos H., Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and develop-ment of therapeutics // Nat Rev Drug Discov.- 2007;6:662–680.
41. Lim H.K., Ryoo S., Benjo A., Shuleri K., Miriel V., et al. Mitochondrial arginase II constrains endothelial NOS-3 activity // Am J Physiol Heart Circ Physiol. -2007;293:H3317–H3324.
42. Steppan J., Nyhan D., Berkowitz D. Development of novel arginase inhibitors for therapy of endothelial dysfunction // Front Immunol.- 2013;443-449
43. Choi D.W. Excitotoxic cell death// J Neurobiol. -1992;23:1261–1276.
44. Ayata C., Ayata G., Hara H., Matthews R.T., Beal M.F., et al. Mechanisms of reduced striatal NMDA excitotoxicity in type I nitric oxide synthase knockout mice// J Neurosci - 1997;17:6908–6917.
45. Iadecola C., Niwa K., Nogawa S., Zhao X., Nagayama M., et al. Reduced susceptibility to is-chemic brain injury and N-methyl-D-aspartate-mediated neurotoxicity in cyclooxygenase-2-deficient mice // Proc Natl Acad Sci USA. - 2001;98:1294–1299.
46. Lynch D.R., Guttmann R.P. Excitotoxicity: perspectives based on N-methyl-D-aspartate recep-tor subtypes //J Pharmacol Exp Ther. -2002;300:717–723.
47. Lafon-Cazal M., Pietri S., Culcasi M., Bockaert J. NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity. Nature. 1993;364:535–537.
48. Cull-Candy S., Brickley S., Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. Curr Opin Neurobiol. 2001;11:327–335.
49. Dawson V.L., Dawson T.M., London E.D., Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88:6368–6371.
50. Diego Milani, Vince W. Clark, Jane L. Cross, Ryan S. Anderton et. al. Poly-arginine peptides reduce infarct volume in a permanent middle cerebral artery rat stroke model// BMC/ Neurosci.- 2016; 17: 19.
51. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N., et. al. Investigators Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection //N Engl J Med.- 2015;372:1009–1018.
52. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., et. al. Trial Investigators Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke// N Engl J Med. -2015;372:1019–1030.
53. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., et. al. Trial Investigators Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke// N Engl J Med. -2015;372:2296–2306.
54. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M // Stroke Lancet. -2008;371:1612–1623.
55. Meloni B.P., Craig A.J., Milech N., Hopkins R.M., Watt P.M., Knuckey N.W. The neuroprotective efficacy of cell-penetrating peptides TAT, penetratin, Arg-9, and Pep-1 in glutamic acid, kainic acid, and in vitro ischemia injury models using primary cortical neuronal cultures //Cell Mol Neurobiol. -2014;34:173–181.
56. Meloni B.P., Brookes L.M., Clark V.W., Cross J.L., Edwards A.B., et. al. Poly-arginine and arginine-rich peptides are neuroprotective in stroke models// J Cereb Blood Flow Metab. - 2015;35:993–1004.
57. Meloni B.P., Cross J.L., Edwards A.B., Anderton R.S., O'Hare Doig R.L, et. al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: neuropro-tective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties // Pharmacol Ther. - 2015;153:36–54.
58. Marshall J, Wong KY, Rupasinghe CN, Tiwari R, Zhao X, Berberoglu ED, et. al. Inhibition of N-methyl-D-aspartate-induced retinal neuronal death by polyarginine peptides is linked to the attenuation of stress-induced hyperpolar-ization of the inner mitochondrial membrane potential. J Biol Chem. 2015;290:22030–22048.
59. Janja Pretnar-Oblak. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine// Biomed Res Int.- 2014; 2014: 601515.
60. Strandgaard S., Paulson O.B. Regulation of cerebral blood flow in health and disease// Journal of Cardiovascular Pharmacology.- 1992;19(supplement 6):S89–S93.
61. Tousoulis D., Davies G.J., Tentolouris C., et al. Effects of changing the availability of the substrate for nitric oxide synthase by L-arginine administration on coronary vasomotor tone in angina patients with angiographically narrowed and in patients with normal coronary arteries //The American Journal of Cardiology. -1998;82(9):1110–1113.
62. Raitakari O.T., Celermajer D.S. Flow-mediated dilatation // British Journal of Clinical Pharmacology.- 2000;50(5):397–404.
63. Perko D., Pretnar-Oblak J., Šabovič M., Žvan B., Zaletel M. Differences between cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation// Cerebrovascular Diseases.- 2011;31(4):358–364.
64. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis //The Lancet. - 1992;340(8828):1111–1115
65. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B., Sabovic M., Pogacnik T. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions // Cerebrovascular Diseases.- 2006;21(3):180–186.
66. Kozera G.M., Wolnik B., Kunicka K.B., et al. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and nephropathy presence in patients with type 1 diabetes// Diabetes Care. -2009;32(5):878–882.

67. Kozera G.M., Dubaniewicz M., Zdrojewski T., et al. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study// The American Journal of Hypertension.- 2010;23(11):1198–1203.
68. Micieli G., Bosone D., Zappoli F., Marcheselli S., Argenteri A., Nappi G. Vasomotor response to CO2 and L-Arginine in patients with severe internal carotid artery stenosis; pre- and post-surgical evaluation with transcranial Doppler// Journal of the Neurological Sciences.- 1999;163(2):153–158.
69. Zvan B., Zaletel M., Pogacnik T., Kiauta T. Testing of cerebral endothelium function with L-arginine after stroke// International Angiology.- 2002;21(3):256–259
70. Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke // Cerebrovascular Diseases.- 2004;17(2-3):128–133.
71. Wei H.M., Chi O.Z., Liu X., Sinha A.K., Weiss H.R. Nitric oxide synthase inhibition alters cerebral blood flow and oxygen balance in focal cerebral ischemia in rats// Stroke. -1994;25(2):445–450.
72. Margaill I., Allix M., Boulu R.G., Plotkine M. Dose- and time-dependence of L-NAME neuroprotection in transient focal cerebral ischaemia in rats// British Journal of Pharmacology.- 1997;120(1):160–163.
73. Pretnar-Oblak J., Sabovic M., Sebestjen M., Pogacnik T., Zaletel M. Influence of atorvastatin treatment on L-arginine cerebrovascular reactivity and flow-mediated dilatation in patients with lacunar infarctions// Stroke. 2006;37(10):2540–2545.
74. Mitchell G.F., Parise H., Vita J.A., et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham heart study// Hypertension.- 2004;44(2):134–139.
75. Amarenco P., Lavallée P., Touboul P.//J. Statins and stroke prevention.- Cerebrovascular Diseases. -2004;17(1):81–88.