

СХІДНО-ЄВРОПЕЙСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

EAST EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

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

ISSN 2411-5797

№ 1 (19), 2018

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 № 4 від 18.04.2018 р.

Адреса редакції:

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

Верстання та друк:

ФОП Трубак І.М.
Україна, 03062, м. Київ, вул. Червонозаводська 7, офіс 68.
Виписка з єдиного Державного реєстру серія ААВ № 447784
Дата та номер запису: 19.06.2003 р. № 2 072 175 0000 027889.
Формат: 60 x 84 1/8. Офсетний друк. Тираж 1000 прим.

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.

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)
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

Зміст Лекції Огляди Новини

4

Нейрофізіологічне підґрунтя застосування методів рефлексотерапії у лікуванні розсіяного склерозу (Клінічна лекція)

Чуприна Г.М., Свиридова Н.К., Парнікоза Т.П., Свистун В.Ю., Щербатий А.А.

9

Аналіз стану вегетативної нервової системи, факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з хронічної ішемією мозку та хронічною серцевою недостатністю

Жгільова Н.О.

13

Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію

Петренко М. С.

21

Аналіз порівняльних характеристик оцінки психоемоційного статусу та вегетативної резистентності у хворих з хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруги

Інгула Н.І.

27

Рідкісні причини виникнення інсультів у осіб молодого віку

Борзенков С.І., Свиридова Н.К., Борзенкова Л.М

31

Невідкладні стани: патогенез і лікування лихоманки у дітей

Боброва В.І. , Нікіфоров С.М.

38

Роль вітамінів групи В при лікуванні болю в спині

Свиридова Н.К.

Contents Lectures Reviews News

4

Neurophysiological bases of application of methods of reflexotherapy in treatment of multiple sclerosis (Clinical lecture)

Chuprina G., Svrydova N., Parnikoza T., Svystun V., Shcherbaty A.

9

Analysis of the state of the autonomic nervous system, risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure

N. Zhhilova

13

Relationship between the state coagulation system, protein and fat metabolism, and Brain iron deposition in patients with cerebral small vessel disease

Petrenko M.

21

The analysis of comparative characteristics of assessment of psychoemotional status and vegetative resistance in patients with chronic cerebral ischemia on the background of angina pectoris

Inhula N.

27

Rare causes of stroke in young people

Borzenkov S., Svrydova N., Borzenkova L.

31

Emergency conditions: pathogenesis and treatment of fever in children

Bobrova V., Nikiforov S.

38

The role of B vitamins in the treatment of back pain

Svrydova N.

Нейрофізіологічне підґрунтя застосування методів рефлексотерапії у лікуванні розсіяного склерозу (Клінічна лекція)

■ Чуприна Г.М.

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

■ Свистун В.Ю.

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

■ Щербатий А.А.

Лікар-невролог Рівненського обласного центру психічного здоров'я Рівненський державний базовий медичний коледж

Резюме

В статті розглядаються основні нейрофізіологічні механізми саногенетичної дії акупунктури (АП) при розсіяному склерозі (РС), показані клінічні результати застосування методів рефлексотерапії (РТ) у комплексі лікувальних заходів при цьому захворюванні як за даними аналізу сучасних наукових досліджень, так і враховуючи результати власних спостережень. Наводяться неврологічні синдроми РС, коморбідні захворювання і стани, вдносно яких методи РТ здатні забезпечувати найбільший лікувальний ефект.

Ключові слова: розсіяний склероз, методи рефлексотерапії, нейрофізіологічні механізми.

Серед компонентів комплексного лікування та реабілітації хворих на РС, що сприяють підвищенню рівня нейропластичності ЦНС, окреме місце займають немедикаментозні методи лікування, у тому числі і методи РТ [1, 2].

Враховуючи факт, що лікування коморбідних хворих вимагає розширення арсеналу медичних ресурсів [3], використання методів РТ у хворих на РС з коморбідністю заслуговує уваги і потребує детального вивчення. Адже саме у коморбідних хворих вкрай важливим є застосування неагресивної лікувальної стратегії, зменшення медикаментозного навантаження на хворого, що сприятиме зменшенню можливих побічних ефектів, притаманних для поліпрагмазії, яка часто є вимушеним кроком при лікуванні декількох захворювань [4]. Тому, застосування немедикаментозної складової лікування та реабілітації хворих на РС, зокрема методів РТ є надзвичайно актуальним, але потребують уточнення, насамперед, механізми їх лікувальної дії при цьому захворюванні

Важливу роль в порушеннях нейроімунікомунікацій при РС приймають участь ендогенні опіоїдні системи (ЕОС), нейротрансмітери ацетилхолін, норадреналін, дофамін, субстанція Р, гальмівні і збуджувальні амінокислоти, вільні радикали (ВР), нейротрофічні фактори, збільшення активності Na^+ каналів, значна активація мікроглії, дисфункція імунної системи (ІС), гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГН) вісі, порушення процесів нейропластичності (НП) в ЦНС. Але ж, як відомо, саме завдяки нормалізації цих речовин і регуляторних впливів, забезпечуються механізми лікувальних ефектів методів АП.

Мета роботи: сформувати у лікарів-неврологів сучасне наукове уявлення про нейрофізіологічне підґрунтя застосування методів РТ у лікуванні РС, розкривши механізми їх лікувальної дії.

Роль РТ у впливах на ЕОС в аспекті корекції порушень при РС. ЕОС тісно пов'язані з патологічними механізмами (ПМ) при РС, але, разом з тим, вони, насамперед, формують механізми АП-ефектів і є однією з найбільш вивчених нейромедіаторних систем в дослідженнях щодо АП [5, 6]. ЕОС викликають низку ефектів в регуляції механізмів болю, емоцій, когнітивних функцій, залоз внутрішньої секреції, сечовиділення, НП, серцево-судинної діяльності, дихання, травлення, сексуальних функцій та ін. [5, 7].

Вище названі ефекти, у підсумку, можливі внаслідок того, що АП збільшує активність ЕОС в ЦНС з підвищенням рівня бета-ендорфіну (а також інших опіоїдів) в лікворі і плазмі крові [5]. Завдяки регуляції ЕОС, як показують дані сучасних досліджень, АП здатна пом'якшувати числені стресорні впливи на ЦНС та ІС, справляючи проєктивний ефект проти їх ушкоджень [5, 7]. Крім того, дані проведених досліджень показують, що АП може позитивно модулювати експресію різних типів опіоїдних рецепторів, насамперед дельта- типів опіоїдних рецепторів, підвищуючи їх щільність в ЦНС [5, 6, 7].

В останні роки було продемонстровано, за даними позитронно – емісійної томографії головного мозку, значний вплив АП на ЕОС: після впливу електроакупунктури (ЕАП), відбувалось збільшення концентрації опіоїдів у корі мозку, особливо в орбіто-фронтальній, медіально-префронтальній, острівці, таламусі та передній частині поясної звивини [5].

Роль РТ в корекції нейромедіаторних порушень при РС. Відомо, що АП стимулює рівні норадреналіну в ЦНС при нейродегенеративних захворюваннях (судинна деменція), що може також сприяти запобіганню прогресування РС [5, 7]. При хворобі Паркінсона показано збільшення рівня дофаміну в мозку внаслідок впливу ЕАП, що дозволяє говорити про захисну роль АП і при РС [7]. Недавні дослідження ефектів АП при хворобі Альцгеймера показали, що АП викликає збільшення ацетилхоліну і зниження рівнів супероксид-дисмутази мозку. Можливим поясненням цього науковці вважають активацію завдяки АП холінацетилтрансферази (посилення біосинтезу ацетилхоліну) та пригнічення активності ацетилхолінестерази [7]. Таким чином, АП може ефективно регулювати порушення синтезу ацетилхоліну при РС.

В експериментах на тваринах показано, що ЕАП може суттєво підвищувати рівень серотоніну в мозку: цей ефект корелює з протибольовою реакцією та інактивується інгібітором синтезу серотоніну [5]. Таким чином, АП може ефективно сприяти відновленню втрачених функцій ЦНС і протибольовим ефектам при РС.

Нейротрофічні фактори грають важливу роль в процесі відновлення структур НС після пошко-

дження при РС. Сучасні дослідження показують, що АП здатна підвищувати рівні нейротрофічних факторів в різних патологічних умовах: було продемонстровано на різних моделях проєктивний вплив АП щодо структур ПНС, ЦНС (зубчаста звивина, гіпокамп), пов'язаний з регуляцією нейротрофічних факторів [7].

Вплив РТ на механізми виділення збуджувальних та гальмівних амінокислот при РС. Сучасні дослідження показали, що низькочастотні (2 Гц) впливи ЕАП збільшують поріг больової чутливості, пов'язаної з підвищенням рівня регуляції субстанції Р, і знижують регуляцію рівня глутамату в поперековому відділі спинного мозку [7]. У дослідженні щодо хронічного корінцевого болю в моделі на щурах було показано, що низькочастотна ЕАП знижує вивільнення субстанції Р в спінальних гангліях та викликає знеболювальний ефект [5].

Проведено дослідження, які повідомляють, що під впливом АП відбувається зменшення рівня глутамату в ЦНС [5, 7]. Падіння рівня глутамату пов'язують зі змінами функції глутаматних рецепторів після АП [8].

При вивченні впливу АП при судинній деменції показано, що вплив ЕАП пом'якшує підвищення рівню глутамату і пригнічує експресію рецептора NMDA. Також повідомлялось [5], що АП пригнічує рецептор NMDA і зменшує біль у шлунку. З іншого боку, при впливі ЕАП на точки акупунктури GV 20 і GV 26, може підвищуватись активація деяких підтипів рецепторів AMPA, що сприяє захисту нейронів від ексайтотоксичності [8].

Дані досліджень останніх років свідчать про те, що АП здатна викликати НП шляхом збільшення експресії глутамат-аспартат транспортеру в астроцитах, (пригнічуючи експресію рецептора NMDA) і підвищення експресії рецептора AMPA [7]. В експерименті доведено, що ЕАП може підвищувати експресію дельта-опіоїдних рецепторів [6], а їх активація стимулює глутамат-аспартат транспортер в астроцитах і прискорює зниження концентрації позаклітинного глутамату, захищаючи мозок від ексайтотоксичності.

На противагу цьому, в роботах останніх років продемонстровано, що АП може збільшувати рівні ГАМК в мозку, здійснюючи тим самим НП дію [7].

Вплив РТ на механізми вільнорадикального ушкодження та активність йонних каналів при РС. ВР-ушкодження тісно пов'язані з ПМ при РС. В сучасних дослідженнях показано, що АП може зменшувати рівні NO в ЦНС і плазмі крові: після ЕАП у щурів з гострим пошкодженням спинного мозку рівень NO знизився в ньому. Також АП може регулювати рівень NO в інших тканинах:

в шлунково-кишковому тракті під час депресії; в міокарді при інфаркті (також пригнічуються рівні NO-синтази і рівні внутрішньоклітинного Ca^{2+}), що справляє, відповідно, гастро- і кардіо-проективний ефект [5]. Збільшення активності Na^+ каналів в ЦНС відіграє важливу роль в ПМ РС. Відомо, що підсилення активації дельта-опіоїдних рецепторів пригнічує активність Na^+ каналів [5], нормалізуючи іонний гомеостаз мозку. Як свідчать дані сучасних досліджень, АП викликає опосередковане дельта-опіоїдними рецепторами інгібування Na^+ каналів [2].

Існують повідомлення про те, що АП може значно підвищувати рівень простагландину Е, справляючи тим самим протизапальний ефект [5].

Модуляція РТ нейро-ендокринно-імунних взаємодій. Сучасні нейробиологічні дослідження показали, що АП може модулювати функцію ІС, насамперед, завдяки нейро-ендокринно-імунним взаємодіям, поліпшуючи ГГН-регуляцію на різних рівнях, нормалізуючи рівень прозапальних цитокінів, підтримуючи цілісність ГЕБ [7, 13, 14]. Так доведено, що за рахунок АП-поліпшення ГГН-регуляції нормалізуються гіпоталамічні впливи на гіпофіз, стимулюється виділення кортикотропін-релізінг гормону, гонадотропін-релізінг гормону, АКТГ, що змушує надниркові залози активізувати вивільнення кортико-стероїдів [5, 7].

В експерименті на паціюках показано [16], що застосування АП сприяє нормалізації гонадотропін-релізінг гормону, збільшенню секреції лютеотропного гормону та значному збільшенню рівня естрадіолу в крові, посилюючи активність компенсаторних механізмів організму.

За рахунок нормалізації ГГН-регуляції і активації ЕОС, АП пригнічує активацію мікроглії і астроцитів, справляючи при цьому протизапальний ефект. Крім того, ЕАП пом'якшує окисне пошкодження гіпокампа шляхом запобігання активації мікроглії через ще невідомий НП-механізм [7].

Важливе значення може мати АП в регуляції механізмів НП мозку: ЕАП може пригнічувати IL-1 β -експресію в ЦНС, що розблоковує інактивуючий вплив IL-1 β на нейротрофічні чинники і зменшує активацію мікроглії [7]. Важлива роль належить АП в саногенетичній інтеграції різних систем організму [1, 8]. Нещодавно були проведені дослідження, що демонструють відмінності АП-ефектів від ефекту плацебо [5].

Сьогодні можна з упевненістю говорити, що у патогенезі РС визначальну роль відіграють не лише розлади ІС, а взаємні впливи нервової, серцево-судинної, ендокринної та імунної систем, координаторами у взаємодії яких виступають нейротрансмітери, нейропептиди, цитокіни (рецеп-

тори до яких знаходяться на імуніцитах, а також на нейронах і на гліальних клітинах нервової тканини). І саме міжсистемна імунорегуляція визначає взаємозв'язок неврологічного та імунного статусу організму. У світлі цієї концепції зараз розглядається багато автоімунних захворювань, зокрема РС, а для фахівців, що практикують у галузі РТ, відразу стає зрозуміло, що методи АП діють на тій же самій основі.

Таким чином, проаналізувавши дані сучасних літературних джерел щодо механізмів дії методів РТ можна прийти до висновку, що завдяки активації ЕОС і зв'язаним з цим пригніченням активності прозапальних чинників (ВР-реакцій, глутаматергічних механізмів, Na^+ каналів, впливів мікроглії, субстанції Р) і активізації протизапальних (стимуляція ГАМК-ергічних механізмів, нормалізація ГГН-регуляції зі збільшенням виділення АКТГ, кортико-стероїдів, естрадіолу, простагландину Е), регуляції виділення нейротрофічних факторів, процесу НП, АП методи лікування можуть позитивно впливати на основні ланки патогенезу РС (нормалізація функцій ІС, пригнічення автоімунного запалення у вогнищах демієлінізації, запобігання аксональному пошкодженню), зменшувати активність таких тригерів загострення і прогресування РС як стрес і вірусна інфекція, сприяти більш швидкому відновленню порушених функцій.

Клінічна роль і місце РТ в лікуванні РС.

В аспекті впливу на численні симптоми захворювання, як видно з даних літератури, методи АП можуть найбільш активно впливати на такі прояви РС, як біль, ПЕР, ПС. Завдяки тому, що в механізмах АП-ефектів щільно задіяна ГГН-регуляція, і тому, що каскад позитивних ефектів внаслідок АП впливів розгортається не тільки в межах НС та ІС, а й у інших системах організму (серцево-судинна, дихальна, травна, сечовидільна, ендокринна), методи АП-лікування будуть також справляти позитивний вплив і щодо коморбідної патології при РС.

Серед компонентів комплексного лікування хворих на РС в умовах неврологічної клініки окреме місце повинні займати методи РТ: вони можуть сприяти підвищенню рівня НП ЦНС, від чого, в кінцевому підсумку залежить рівень компенсації мозкових уражень і темпи розвитку дегенеративних змін в структурах головного і спинного мозку [8], позитивно впливають на більшість ПМ розвитку РС, сприяють поліпшенню окремих функцій НС і покращують стан організму у цілому, збільшуючи рівень ЯЖ хворих [9].

Методи РТ є «інтегруючим» методом лікування: здатним впливати як на центральні, так і на периферійні репаративні механізми ЦНС, як загальні, такі що потенціально володіють загальною нейротрофічною дією і є засобами енергетичної нейрокорекції (класична АП, лазерна-РТ,

електро-РТ), так і локальні, що дозволяють за рахунок стимуляції функціонально неактивних нейронів відновити функції ураженої ділянки ЦНС, за умов дії в проекції цієї ділянки (скальпова АП) [2].

Інтегруюча роль методів РТ при РС також полягає і в можливості ефективного впливу як на основні «фізичні» інвалідизуючі симптоми захворювання (м'язова слабкість, спастичність, порушення координації рухів, сфінктерні розлади), так і на психоемоційні розлади (втома, депресія, когнітивні порушення, прояви стресу); як на прояви основного патологічного процесу, так і на покращення перебігу коморбідної патології (больові синдроми, порушення сну, остеохондроз, остеоартроз, патологія мозкового кровообігу і внутрішніх органів, автоімунні захворювання) за рахунок спільних ПМ коморбідних захворювань і спільних механізмів відновлення функцій, притаманних АП-методам. Так, згідно сучасних даних, багаторазово продемонстровано ефективність АП-лікування у пацієнтів з больовими синдромами, психоемоційними розладами, інсультами, епілепсією, ураженням ПНС, серцево-судинною патологією, респіраторними, нефрологічними, ендокринними захворюваннями, артрозами.

Наявність коморбідної патології при РС може створювати додаткові механізми у формуванні і підтримуванні симптомів неврологічного дефіциту, створювати передумови для вибіркової стійкості окремих симптомів, недостатньої ефективності застосування медикаментозних схем лікування РС, сприяти прогресуванню захворювання. Тому, позитивний вплив на функціонування гепато-біліарної системи, нирок, підшлункової залози, інтенсивність вегетативних, психоемоційних, цереброваскулярних порушень, – вибіркового, цілеспрямованого, і, разом з тим, інтегруючого впливу, здійснити який дають можливість методи РТ, – безсумнівно буде сприяти як поліпшенню перебігу коморбідної патології, так і підвищенню ступеня курабельності специфічних для РС симптомів неврологічного дефіциту [28].

Використання АП для лікування РС досить поширене в світі. Разом з тим, існує небагато наукових робіт, які вивчають ефективність АП при РС [28].

Існують дані про використання методів РТ в комплексному лікуванні 7,2–21% хворих на РС. Було проаналізовано дані наукових публікацій щодо застосування АП при РС, серед яких частина повідомляли про дослідження впливу АП на ЯЖ хворих на РС, інші вивчали ефект АП у хворих на РС на прояви втоми, спастичності, болю, м'язової слабкості, порушення ходи, тазових розладів [1, 2]. У якості критеріїв впливу АП на різні функції при РС найчастіше використовувались показники ЯЖ, а також шкала EDSS [2]. Результати свідчать про позитивні ефекти від застосування АП на показники ЯЖ, прояви втоми, спастичності, больові

прояви, порушення сну, тазові розлади у хворих на РС. На кафедрі неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П. Л. Шупика у складі комплексного лікування та реабілітації хворих на РС методи РТ успішно застосовуються понад 30 років. У вигляді РТ лікар отримує додатковий важливий дійовий засіб в арсеналі комплексного лікування РС, що полегшує симптоми РС, довше підтримує стан ремісії і уповільнює прогресування. Наприклад, РТ може зменшити ступінь вираженості парезів кінцівок, спастичності, чутливих (парестезії, болі), тазових розладів, проявів втоми, порушень сну, зорових розладів.

Висновки

Механізми дії методів РТ при РС розгортаються завдяки активації ЕОС і зв'язаним з цим пригніченням активності прозапальних чинників (ВР-реакцій, глутаматергічних механізмів, Na⁺ каналів, вплив мікроглії, субстанції Р) і активації протизапальних (стимуляція ГАМК-ергічних механізмів, нормалізація ГГН-регуляції зі збільшенням виділення АКТГ, кортикостероїдів, естрадіолу, простагландину Е), регуляції виділення нейротрофічних факторів, процесу НП,

АП методи лікування можуть позитивно впливати на основні ланки патогенезу РС (нормалізація функцій ІС, пригнічення автоімунного запалення у вогнищах демієлінізації, запобігання аксональному пошкодженню), зменшувати активність таких тригерів загострення і прогресування РС як стрес і вірусна інфекція, сприяти більш швидкому відновленню порушених функцій.

Клінічне застосування методів РТ у хворих на РС позитивно діє, насамперед, на показники якості життя, прояви втоми, депресії, спастичності, перебіг больових синдромів, порушень сну, коморбідних захворювань, а також на механізми порушень імунітету і автоімунне запалення, що лежать в основі розвитку демієлінізації ЦНС при РС, а механізми дії і клінічні ефекти РТ при РС потребують подальшого вивчення.

Література

1. Karpatkin H. I. (2014) Acupuncture and multiple sclerosis: a review of the evidence. Hindawi publish. corp. evidence-based complement. and alternat. med., 20, 1–9.
2. Frequency and economic impact of comorbid cardiac conditions with multiple sclerosis (2014), JMCP, 20(8), 795–799.
3. Koudriavtseva T. (2015) Demyelinating and thrombotic diseases of the central nervous system: common pathogenic and triggering factors. Frontiers in neurol., 63, 6 (1), 1–5.
4. Y. Xia, eds. Y. Xia., G. Ding, G-C. (2013) Current research in acupuncture . Wu. –New York: Springer science + Business media, 731 p.
5. Y. Xia, eds. Y. Xia., G. Ding, G-C. (2015) Neural functions of the delta-opioid receptor. Houston: Springer IPS, 652 p.

6. X. Dong, T. Luo, Q. Mao [et al.] (2007) Effect of electroacupuncture on GluR-2 expression of rat hippocampal neurons in brain ischemia . Chinese journ. of histochem. and cytochem. 6, 664–668.
7. Chao D. (2013) From acupuncture to interaction between δ -opioid receptors and Na^+ channels: a potential pathway to inhibit epileptic hyperexcitability. Н Р С, evidence-based complementary and alternative medicine., 21, 1–17.
8. Zhao H. (2004) Electroacupuncture normalizing the subnormal function of hypothalamus pituitary ovary axis in ovariectomized rats . Neurosci. lett., 349, 25–28.
9. Hao J. J. (2012) Review of clinical applications of scalp acupuncture for paralysis: an excerpt from chinese scalp acupuncture . Global advanc. in health and med., № 1, 102–121.

Нейрофизиологические основы применения методов рефлексотерапии в лечении рассеянного склероза (Клиническая лекция)

Чуприна Г.Н.

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

Свиридова Н.К.

д.мед.н., профессор, зав. 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

Свистун В.Ю.

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

Щербатий А.А.

Врач-невролог Ровенского областного центра психического здоров'я Ровенский государственный базовый медицинский колледж

Резюме

В статье рассматриваются основные нейрофизиологические механизмы саногенетического действия акупунктуры при рассеянном склерозе, показаны клинические результаты применения методов рефлексотерапии в комплексе лечебных мероприятий при этом заболевании как по

данным анализа современных научных исследований, так и учитывая результаты собственных наблюдений. Приводятся неврологические синдромы рассеянного склероза, коморбидные заболевания и состояния, относительно которых методы рефлексотерапии способны обеспечивать наибольший лечебный эффект.

Ключевые слова: рассеянный склероз, методы рефлексотерапии, нейрофизиологические механизмы.

Neurophysiological bases of application of methods of reflexotherapy in treatment of multiple sclerosis (Clinical lecture)

Chuprina G.

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

Svrydova 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

Svystun V.

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

Shcherbaty A.

Doctor neurologist Health center mentally city Rovno

Abstract

The main neurophysiological mechanisms of the sanogenetic action of acupuncture with multiple sclerosis are considered in the article. Clinical results of the use of reflexotherapy in a complex of therapeutic measures in this disease are shown according to the analysis of published sources and the results of their own observations. Neurological syndromes of multiple sclerosis and comorbid diseases are presented, in which reflexotherapy methods provide the greatest therapeutic effect.

Key words: multiple sclerosis, reflexology methods, neurophysiological mechanisms.

Аналіз стану вегетативної нервової системи, факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з хронічною ішемією мозку та хронічною серцевою недостатністю

■ Жгільова Н.О.

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

Резюме

В статті представлені дані про визначення стану вегетативної нервової системи у пацієнтів з хронічною ішемією мозку та хронічною серцевою недостатністю. Встановлено, що у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка частіше реєструвалось превалювання симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Оскільки активація симпатичної нервової системи часто є предиктором розвитку захворювань серцево-судинної системи, виявлення підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи на ранніх стадіях є одним з ключових моментів профілактики прогресування захворювань серцево-судинної системи.

Ключові слова: вегетативна нервова система, симпатична нервова система, парасимпатична нервова система, хронічна ішемія мозку, серцева недостатність, фактори ризику, захворювання серцево-судинної системи, тривога, депресія, церебральна гемодинаміка, доплерографія судин голови та шиї, ехокардіографія, фракція викиду лівого шлуночка.

Дизрегуляції вегетативної нервової системи приділяється значна увага, особливо останнім часом. Вегетативні порушення є одним з основних симптомокомплексів при ХІМ та при ХСН (у вигляді нейрогуморальної активації, що опосередковується впливом симпатичної нервової та ренінангітензиновою системами) тому є актуальним вивчення впливу вегетативної нервової

системи при даних станах. Дисбаланс вегетативної нервової системи визначається ще на ранніх стадіях хронічних захворювань. Доведено, що аномальна активація симпатичної нервової системи (СНС) призводить до подальшого погіршення ХСН а стимуляція парасимпатики має позитивний вплив [1, 2].

У хворих на ІХС виникають функціональні та структурні зміни в серці і судинах, цим самим створюючи передумови для виникнення гострої або хронічної ішемії головного мозку [3]. Виникненню багатьох серцево-судинних захворювань можна запобігти, шляхом корекції таких поведінкових факторів ризику, як тютюнопаління, ожиріння, гіподинамія. Артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику розвитку серцевої недостатності з різними механізмами, що сприяють як систолічній, так і діастолічній дисфункції та незалежним фактором ризику розвитку цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) [4, 5]. Наявність кількох факторів ризику серцево-судинних захворювань у осіб з гіпертензією призводить до високих абсолютних ризиків ІХС та інсульту в популяції [6].

Мета дослідження

Оцінити стан вегетативної нервової (ВНС) системи пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою та збереженою фракцією викиду (ФВ) та хронічною ішемією мозку (ХІМ). Оцінити фактори ризику розвитку ССЗ. Вивчити зміни церебральної гемодинаміки у пацієнтів з ХСН, хронічною ішемією мозку (ХІМ) на тлі вегетативної дисфункції.

Матеріали і методи дослідження

У відкрите контрольоване дослідження увійшло 82 хворих (17 жінок і 65 чоловіків) віком

від 45 до 74 років з ХСН ІІ, ІІА і ІІБ стадії (за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка в модифікації Українського наукового товариства кардіологів), ІІ і ІІІ функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА), з хронічною ішемією мозку (ХІМ) (МКБ 10: 67.2 Церебральний атеросклероз; 67.4 Гіпертензивна енцефалопатія; 67.8 ХІМ), 79,27% у загальній групі обстежуваних становили чоловіки, 20,73% – жінки.

Пацієнти були розділені на дві групи. 1-а група включала 37 осіб (6 жінок і 31 чоловіків) з ХСН ІІА і ІІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ <45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією. У першій групі було більше чоловіків (83,78%).

Друга група – становила 45 осіб (11 жінок і 45-ть чоловіків) з ХСН ІІА і ІІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ>45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією. 75,56% обстежуваних були чоловіки. Статистично значимої різниці між групами немає $P = 0.360$ ($P > 0,05$). Середнє значення ФВ у І-й групі $34.6 \pm 7,3\%$, у ІІ-й групі $55.9 \pm 4,6$. Різниця між групами статистично значима $P = 0.000$ ($P < 0,05$).

Критерії виключення: термінальні стадії ХСН, інфекційні та онкологічні захворювання, гострий період інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, супутні соматичні та психічні захворювання в стадії декомпенсації, травми головного і спинного в анамнезі, цукровий діабет, гіпо-і гіпертиреоз.

Для вирішення поставлених завдань ми використовували комплекс діагностичних методів. Визначали Індекс маси тіла. 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), синокаротидний рефлекс (Чермака, Герінга), солярний рефлекс (Тома, Ру).

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

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 І-ї групи (ХСН ІІА і ІІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ <45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією) $58,72 \pm 7,4$, середній вік ІІ-ї групи (ХСН ІІА і ІІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ >45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією) – $59,86 \pm 8,05$. Різниця за віком у обох групах статистично не значима $P=0,249$ ($P>0,05$).

При визначенні ІМТ, у І-й групі отримали $28,9 \pm 3,95$, а у ІІ-й групі – $29,24 \pm 4,11$. $P=0,717$ ($P>0,05$). Середнє значення показника ІМТ свідчить про надлишкову вагу у обох групах. Різниця між групами немає.

Частота реєстрації перенесеного в анамнезі інфаркту міокарда (ІМ) була однаковою в обох групах, тобто статистично значимої різниці між групами не було виявлено $P=0,157$ ($P>0,05$). В обох групах реєструвались такі коморбідні захворювання, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічна венозна недостатність (ХВН). Статистично значимої різниці за показником ХОЗЛ та ХВН, між групами не було виявлено $P=0,912$ ($P>0,05$) та $P=0,471$ ($P>0,05$) відповідно.

При опитуванні, у пацієнтів обох груп відзначались такі скарги: головний біль у І-й групі 19 (51,35%), у ІІ-й групі 28 (62,22%), $P=0,322$ ($P>0,05$); відчуття головокружіння у І-й групі 25 (67,57%), у ІІ-й групі 30 (66,67%), $P=0,931$ ($P>0,05$); «мушки перед очима» у І-й групі 21 (56,76%), у ІІ-й групі 21 (46,67%), $P=0,363$ ($P>0,05$); відчуття перепаду артеріального тиску (АТ) у І-й групі 27 (72,97%), у ІІ-й групі 39 (86,67%), $P=0,119$ ($P>0,05$); порушення сну різного характеру І-й групі 14 (37,84%), у ІІ-й групі 19 (42,22%), $P=0,687$ ($P>0,05$); відчуття тривоги у І-й групі 21 (56,76%), у ІІ-й групі 25 (55,56%), $P=0,913$ ($P>0,05$); відчуття швидкої стомлюваності у І-й групі 32 (86,49%), у ІІ-й групі 40 (88,89%), $P=0,741$ ($P>0,05$); порушення пам'яті у І-й групі 14 (37,84%), у ІІ-й групі 14 (31,11%), $P=0,523$ ($P>0,05$). Статистично значимої різниці між І-ю та ІІ-ю групою не виявлено.

В анамнезі, в 78 пацієнтів, була артеріальна гіпертензія (АГ). У І-й групі, у 8,5% хворих АГ тривала менше року, у 25,71% тривалість АГ була від 1-го до 5-ти років, у 65,7% більше 5-ти років. У ІІ-й групі, у 9,3% АГ була менше року, у 39,5% тривалість АГ від 1-го до 5-ти років, у 51,1% АГ була більше 5-ти років. Статистично значимої різниці, за показником тривалості АГ, між групами не було виявлено. Регулярний прийом антигіпертензивних препаратів фіксувався практично з однаковою частотою, як у І-й так і у ІІ-й групі, 78,3% і 62,2% відповідно.

9 хворих (24,3%) І-ї групи та 14 хворих (31,1%) ІІ-ї групи відмічали наявність інсульту в сімейному анамнезі. Статистично значима різниця між групами була виявлена при дослідженні наявності

ті ІМ в сімейному анамнезі. Так, у хворих І-ї групи, обтяжений сімейний анамнез щодо ІМ, мали 27,3%, ІІ-ї групи – 8,8%, $P=0,030$ ($P<0,05$).

У І-ї групі, у 8,1% хворих, на момент огляду, визначався один з факторів ризику ССЗ – тютюнопаління. У ІІ-ї групі, цей фактор реєструвався у 4,4% хворих.

За тестом – опитувальником суб'єктивної оцінки вегетативного статусу самим пацієнтом у І-ї групі середній бал $44,2\pm 8,32$, а у ІІ-ї групі $39,6\pm 8,36$. Це є статистично-значимими показниками $P=0,016$ ($P<0,05$). За тестом – опитувальником суб'єктивної оцінки вегетативного статусу лікарем у І-ї групі середній бал $42,4\pm 7,19$, а у ІІ-ї групі $36,2\pm 7,77$. Це є статистично значимими показниками $P=0,0003$ ($P<0,05$).

За опитувальником Вейна середній бал І-ї групи був $20,2\pm 9,84$, та $12,9\pm 8,82$ для ІІ-групи, що також є статистично значимим показником $P=0,0043$ ($P<0,05$).

В І-ї групі (ХСН ІА і ІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ < 45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією) переважали пацієнти з превальюванням симпатичного та змішаного тону. В ІІ-ї групі (ХСН ІА і ІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ > 45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією) переважали пацієнти зі змішаним тону. $P=0,003$ ($P<0,05$). Різниця статистично значима.

При визначенні індексу Кердо, в І-ї групі, симпатичний тонус реєструвався у 40,5%, змішаний тонус у 10,8%, парасимпатичний у 48,6% пацієнтів. В ІІ-ї групі – переважав парасимпатичний тонус (73,3%), симпатичний тонус – у 17,7%, змішаний – 8,8%. $P=0,055$

Середнє значення індексу Хільдебрана в І-ї групі становив $4,06\pm 0,7$, в ІІ-ї групі – $3,7\pm 0,6$. Різниця між групами статистично значима $P=0,04$ ($P<0,05$).

При дослідженні солярного рефлексу виявили статистично значиму різницю між групами $P=0,046$ ($P<0,05$). Нормальний тип рефлексу частіше реєструвався в ІІ-ї групі (у 75%), симпатикотонічний тип рефлексу частіше реєструвався у І-ї групі (48,6%). При оцінці орто-кліно-статичної проби статистично-значимої різниці між групами не виявлено. Нормальна реакція частіше спостерігалась у ІІ-ї групі 29 пацієнтів (76,32%).

Середній бал за шкалою MMSE в І-ї групі був $26,2\pm 1,9$, в ІІ-ї групі $26,4\pm 2,2$. Статистично значимої різниці між групами не було виявлено $P=0,594$. ($P>0,05$).

Середній бал за шкалою HADS (оцінка рівня тривоги) у І-ї групі склав $10,1\pm 2,7$, у другій групі

$8,1\pm 2,72$. Різниця між групами статистично значима $P=0,0014$ ($P<0,05$). Середній бал за шкалою HADS (оцінка рівня депресій) у ІІ-ї групі склав $11,02\pm 1,99$, у другій групі $9,2\pm 3,14$. Різниця між групами статистично значима $P=0,0030$ ($P<0,05$).

При проведенні Ехо-КГ визначали такі показники: градієнт тиску на аортальному клапані (ГТ АК), градієнт тиску легеневої артерії (ГТ ЛА), кінцевий діастолічний опір (КДО), кінцевий систолічний опір (КСО), ударний об'єм (УО), діаметр лівого передсердя (ЛП), систолічний тиск правого шлуночка (ПШ).

Статистично-значима різниця була виявлена за такими показниками: КДО, КСО, УО та діаметр ЛП, ($P<0,05$).

Пацієнтам обох груп проводилась ультразвукова доплерографія судин голови та ший. Було отримано наступні дані:

Середнє значення V_{ps} по СМА справа у І-ї групі (ХСН ІА і ІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ < 45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією) було $82,13\pm 20,31$, у ІІ-ї групі (ХСН ІА і ІБ стадії, ІІ і ІІІ (ФК), ФВ > 45%, ХІМ та вегетативною дисфункцією) – $88,12\pm 34,82$. Статистично значимої різниці за даним показником між групами не було виявлено $P=0,824$ ($P>0,05$).

Середнє значення V_{ps} по СМА зліва у І-ї групі було $82,55\pm 29,15$, у ІІ-ї групі – $86,10\pm 31,12$. Статистично значимої різниці за даним показником між групами не було виявлено $P=0,898$ ($P>0,05$). Різниця між групами за показником V_{ps} ПМА справа та зліва також не було виявлено $P>0,05$. Було виявлено статистично значиму різницю між І-ю та ІІ-ю групою при визначенні показника V_{ps} загальної сонної артерії (Заг.СА) справа. $P=0,004$ ($P<0,05$), тобто показник пікової систолічної швидкості кровотоку по загальній сонній артерії справа був значно нижчим у пацієнтів з ФВ < 45%. У хворих І-ї групи діаметр правої Заг.СА був більший ніж у пацієнтів ІІ-ї групи $P=0,02$ ($P<0,05$). Виявлено статистичну різницю за показником пульсаційного індексу (PI) Заг.СА зліва $P=0,04$ ($P<0,05$).

Показники пікової систолічної (V_{ps}) швидкості кровотоку правої та лівої ВСА в обох групах були без статистично значимої різниці $P=0,391$ та $P=0,647$ відповідно ($P>0,05$).

Середнє значення V_{ps} зовнішньої сонної артерії (ЗСА) справа було нижчим у хворих І-ї групи. І-а група $62,20\pm 20,02$, ІІ-а група $86,86\pm 32,6$. Це є статистично значимою різницею $P=0,018$ ($P<0,05$). Статистичної різниці між показниками V_{ps} ЗСА зліва, у обох групах виявлено не було. Також не виявлялась статистична різниця за показниками індексу периферичного опору ЗСА справа та зліва, ($P>0,05$).

Висновки

У пацієнтів з ХІМ, {СН та зниженою ФВ при визначенні превалювання тону вегетативної нервової системи переважала симпатична нервова система.

У хворих з ХІМ, ХСН, вегетативною дисфункцією та зниженою ФВ було виявлено суттєве зниження показників пікової систолічної швидкості кровотоку в загальній сонній артерії справа. У пацієнтів зі зниженою ФВ відмічалось збільшення діаметру правої загальної сонної артерії. Зниження показників Vps по зовнішній сонній артерії справа реєструвалось у І-й групі зі зниженою ФВ.

Література

1. Schwartz, P.J. (2011) Vagal stimulation for heart disease: from animals to men. *Circ J.*, 75, 20–27
2. Schwartz, P.J. and Ferrari, G.M. (2011) Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev.*, 16, 101–107.
3. Malarska N.V. (2015) Chronic ischemia of the brain: from the clinic to the diagnosis. *Human phenomenon. Healthy Lifestyle*, 42 (108), 13-16.
4. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. (2012) Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine.*, 366, 321-329.
5. Svyrydova N., Lubenets G. (2015) Uncontrolled arterial hypertension in patients with chronic cerebral ischemia. *East european journal of neurology*, 02(02), 3-11
6. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, et al. (2012) Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension.*, 59, 564-71.

Анализ состояния вегетативной нервной системы, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической ишемией мозга и хронической сердечной недостаточностью

Жгильова Н.А.

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

Резюме

В статье представлены данные об определении состояния вегетативной нервной системы у пациентов с хронической ишемией мозга и хронической сердечной недостаточностью. Установлено, что у

пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка чаще регистрировалось превалирование симпатического звена вегетативной нервной системы. Поскольку активация симпатической нервной системы часто является предиктором развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявление повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы на ранних стадиях является одним из ключевых моментов профилактики прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, симпатическая нервная система, парасимпатическая нервная система, хроническая ишемия мозга, сердечная недостаточность, факторы риска, заболевания сердечно-сосудистой системы, тревога, депрессия, церебральная гемодинамика, доплерография сосудов головы и шеи, эхокардиография, фракция выброса левого желудочка .

Analysis of the state of the autonomic nervous system, risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure

N. Zhhilova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

This article describes the definition of the state of the autonomic nervous system in patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure. It has been established that in patients with a reduced left ventricular ejection fraction was recorded the prevalence of the sympathetic link of the autonomic nervous system. Since the activation of the sympathetic nervous system is often a predictor of the development of diseases of the cardiovascular system, the detection of an increase in the activity of the sympathetic department of the autonomic nervous system in the early stages is one of the key moments in preventing the progression of diseases of the cardiovascular system.

Key words: autonomic nervous system, sympathetic nervous system, parasympathetic nervous system, chronic brain ischemia, heart failure, risk factors, diseases of the cardiovascular system, anxiety, depression, cerebral hemodynamics, head and neck vascular Doppler, echocardiography, left ventricular ejection fraction.

Зв'язок між станом системи гемостазу, білковим та жировим обміном і накопиченням заліза в підкіркових гангліях у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію

■ Петренко М. С.

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

Резюме

Накопичення заліза у мозковій тканині корелює із клінічними проявами хронічної ішемії мозку. Надмірне навантаження залізом призводить до формування вільних радикалів, та ураження нервової тканини. Основний вплив, який при цьому чинять гідроксильні радикали на нервову систему виявляється через перетворення розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин. Існує також імовірний взаємозв'язок між функціональним станом гепатобіліарної системи та ранніми проявами серцево-судинних захворювань.

Мета дослідження: дослідити взаємозв'язок між параметрами системи гемостазу, показниками функціонального стану печінки, жирового та білкового обміну і характером депонування заліза в базальних ядрах головного мозку у пацієнтів із ХДС на фоні гіпертонії та церебрального атеросклерозу. Для дослідження було відібрано 80 пацієнтів у яких було діагностовано дисциркуляторну енцефалопатію. Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від вираженості депонування заліза в базальних ядрах головного мозку. Усім пацієнтам було виконано МРТ у послідовностях T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI. Визначення параметрів системи гемостазу та біохімічного аналізу крові проводилося в рамках загальноклінічних лабораторних обстежень. За допомогою двовибіркового t тесту, було визначено, що пацієнти із вираженою гіпоінтенсивністю базальних ядер, що виявлялася на SWI МРТ послідовностях мали вищі рівні сечовини, тригліцеридів, та подовжений тромбіновий час. За допомогою логістичної регресії із вирівнюванням за віком та

статтю рівень сечовини та довжина тромбінового часу були визначені як незалежні фактори ризику для накопичення залізовмісних молекул в базальних ядрах головного мозку досліджуваних пацієнтів. Для сечовини OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 (p=0,02), для тромбінового часу OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 (p=0,02). Для даних параметрів ризик підвищувався при оцінці пацієнтів обох груп, що мали рівні АЛТ > 15 Од/л. Для таких пацієнтів суттєво зростає зв'язок між тромбіновим часом та депонуванням заліза: OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 (p=0,01). Зв'язку між показниками жирового обміну, рівнем фібрину та депонуванням заліза виявлено не було. Доведено, що існує імовірний зв'язок між відкладанням заліза в базальних ядрах головного мозку у пацієнтів із хворобою дрібних судин та станом системи гемостазу, білковим обміном і функціональним станом печінки.

Ключові слова: хвороба дрібних судин, система гемостазу, гіпоінтенсивність підкіркових ядер, накопичення заліза в базальних гангліях.

Відомим є зв'язок між станом системи гемостазу та когнітивною сферою у пацієнтів із хворобою дрібних судин (ХДС). Патолофізіологічний механізм цього явища опосередковується в основному впливом фібрину [1, 12, 20].

Епізоди гострої гіпоксії/ішемії головного мозку або ж стан хронічної ішемії мозку провокують патологічні механізми циркуляції фібрину та зумовлюють його відкладання в нервовій тканині [1, 13]. Плазмін, що формується у церебральному екстраваскулярному просторі також може чинити нейротоксичний вплив шляхом активації

металопротеїназ [9]. Поширеною також є гіпотеза про роль заліза у розвитку нейродегенеративних захворювань та хвороби дрібних судин (ХДС) [13, 10, 26]. Нейрональне залізо представлено переважно у формі нейромеланіну і є необхідним для нейрометаболізму, надмірна ж його кількість може бути шкідливою [5, 30]. Накопичення заліза у мозковій тканині із віком пов'язано із когнітивною дисфункцією та руховими порушеннями [28]. При цьому уражаються переважно мікроглія та астроцити, в олігодендроцитах подібна тенденція не простежується.

Наразі вважається, що в нейронах залізо-феритинові комплекси спершу накопичуються у тілі клітині з подальшим транспортом по аксону. За відсутності патологічного процесу феритин ферментується у лізосомах, а залізо використовується у подальших реакціях [19]. З віком механізм транспорту порушується, що і призводить до накопичення заліза. За недостатньої оксигенації мозку локально підвищуються рівні лактату, який в свою чергу зменшує здатність трансферину зв'язувати залізо, надлишок якого виділяється в токсичній формі [21].

У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що вільне залізо або надмірне навантаження залізом призводить до формування вільних радикалів, пероксидного окиснення ліпідів та ураження нервової тканини [22, 31].

Основний вплив, який при цьому чинять гідроксильні радикали на нервову систему виявляється саме через перетворення розчинного фібриногену у нерозчинний фібрин [8, 14]. Також, залізо у складі хлориду феруму потенціє агрегацію еритроцитів, що веде до тромбоутворення та хронічного запального процесу, зумовлюючи ішемію [2, 18, 27].

Таким чином, у пацієнтів із хронічною ішемією мозку, імовірно, існує зв'язок між станом системи гемостазу та характером відкладання залізовмісних молекул у головному мозку. Разом із тим збільшується кількість наукових робіт, які вказують на імовірний взаємозв'язок між функціональним станом гепатобіліарної системи та ранніми проявами серцево-судинних захворювань [3, 7, 11, 29]. Представлені дослідження вказують на зв'язок між детоксикаційною функцією печінки і ризиком розвитку інсульту та інфаркту, при чому оцінка у даних дослідженнях проводилася з корекцією за факторами, що відображали стан серцево-судинної системи [17, 24, 25]. Існує також імовірний зв'язок між показниками функціонального стану печінки та важкістю і характером перебігу ішемічного інсульту [22].

Наразі наявні дослідження, що виявляють вплив показників системи гемостазу та гепатобіліарної системи на вираженість клінічних та нейровізуалізаційних проявів ХДС на фоні гіпер-

тонічної хвороби та церебрального атеросклерозу [15, 16, 17]. Характер депонування заліза у головному мозку пацієнтів із ХДС також корелює із вираженістю клінічних проявів даної нозології. Дані про зв'язок накопичення залізовмісних молекул в підкіркових гангліях із параметрами системи гемостазу, білкового, жирового обміну та функціонального стану печінки майже не представлені в науковій літературі.

Мета дослідження

Дослідити взаємозв'язок між параметрами системи гемостазу, показниками функціонального стану печінки, жирового та білкового обміну і характером депонування заліза в базальних ядрах головного мозку у пацієнтів із ХДС на фоні гіпертонії та церебрального атеросклерозу.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження були відібрані хворі, які знаходились на лікуванні в КЛ «Феофанія» Державного управління справами.

Критерії включення:

1. Скарги, які вказували на імовірну ХДС на тлі гіпертонічної хвороби та церебрального атеросклерозу, а саме: транзиторні ішемічні атаки в анамнезі, скарги на зниження пам'яті та рухові порушення.

2. Вік старший за 60 років.

3. Наявність більше ніж одного фактору ризику розвитку хронічної ішемії мозку (включаючи гіпертонію, цукровий діабет, дисліпідемію, ішемічну хворобу серця, порушення серцевого ритму).

4. Наявність гіперінтенсивності білої речовини або лакунарних інфарктів на МРТ знімках.

Критерії виключення:

1. Наявність перенесеного ішемічного інсульту менше, ніж півтора роки до дати дослідження, що проявився руховим або мовним дефіцитом.

2. Наявність гіперінтенсивності білої речовини на МРТ знімках, що зумовлені не ХДС (розсіяний склероз, синдром CADASIL, хвороба Фабрі).

3. Наявність геморагічного інсульту в анамнезі.

4. Наявність системних захворювань сполучної тканини, злоякісних новоутворень та хронічних запальних захворювань в стадії загострення.

За наведеними критеріями було відібрано 80 пацієнтів. Всі пацієнти пройшли базове клінічне обстеження, включно із оцінкою соматичного та неврологічного статусу.

В рамках загальноклінічного лабораторного дослідження венозної крові натще були одержані наступні показники: гемоглобін (г/л), фібриноген (г/л), тромбіновий час (секунд), протромбіновий час (секунд), холестерин (ммоль/л), тригліцериди (ммоль/л), сечовина (ммоль/л), креатинін (мкмоль/л), аланінамінотрансфераза (АЛТ) (Од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) (Од/л).

В залежності від враженості депонування заліза в базальних ядрах пацієнти були розділені на дві групи. До першої групи увійшли пацієнти із вираженими відкладаннями заліза в базальних ядрах: в області блідої кулі, лушпини, чорної субстанції та червоного ядра загалом налічувалося більше 100 гіпоінтенсивних вокселів ($SI < 200$).

До другої групи увійшли пацієнти без виражених відкладань заліза в базальних ядрах: загалом менше 100 гіпоінтенсивних ($SI < 200$) вокселів білатерально в області блідої кулі, лушпини, чорної субстанції та червоного ядра (рис. 1, 2).

МРТ поводитися в режимах T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI. Для визначення рівня гіпоінтенсивності підкіркових структур білатерально: лушпини, блідої кулі, червоного ядра, чорної субстанції (Right PU, Left PU, Right GP, Left GP, Right SN, Left SN, Right NR, Left NR) проводився аналіз МРТ знімків SWI послідовностей, одержаних за допомогою МР томографа Siemens 1.5 Тл

MAGNETOM Espree. Сканування проводилось паралельно до передньо-задньої комісуральної лінії із використанням тривимірної очищеної градієнт-ехо послідовності високого розширення із наступними параметрами: TR/TE, 49/40; товщина зрізу – 2 мм; поле зору 20,1×23,0 см.

За допомогою програми 3D Slicer 4.7.0-2017-06-06 (із використанням плагінів segment editor та segment statistics) проводився вибір області інтересу (OI) та оцінка рівня інтенсивності вибраних структур: білатерально лушпини, блідої кулі, чорної субстанції, червоного ядра. В процесі аналізу визначалася загальна кількість вокселів у зазначених структурах, що мали низький рівень (менше ніж 200 ppm) інтенсивності сигналу (SI).

При аналізі знімків та вибору області інтересу оминався край досліджуваної структури, для оцінки вибиралися зрізи із найбільш анатомічно чіткими контурами та із найбільшим ступенем гіпоінтенсивності.

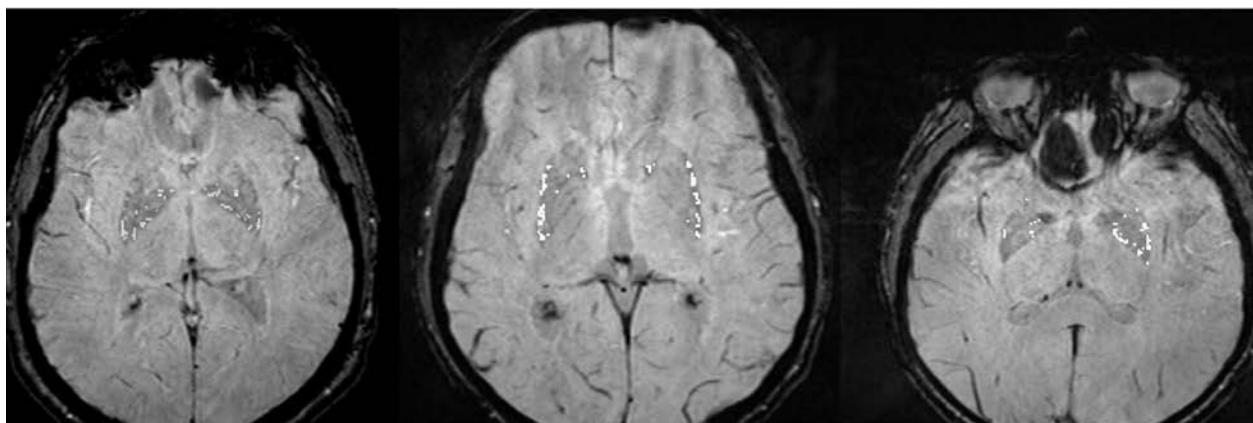


Рис. 1. SWI МРТ зображення із виділенням найбільш гіпоінтенсивних ділянок ($SI < 200$). На знімках представлені досліджувані із незначним відкладанням залізовмісних молекул (менше 100 гіпоінтенсивних вокселів загалом).

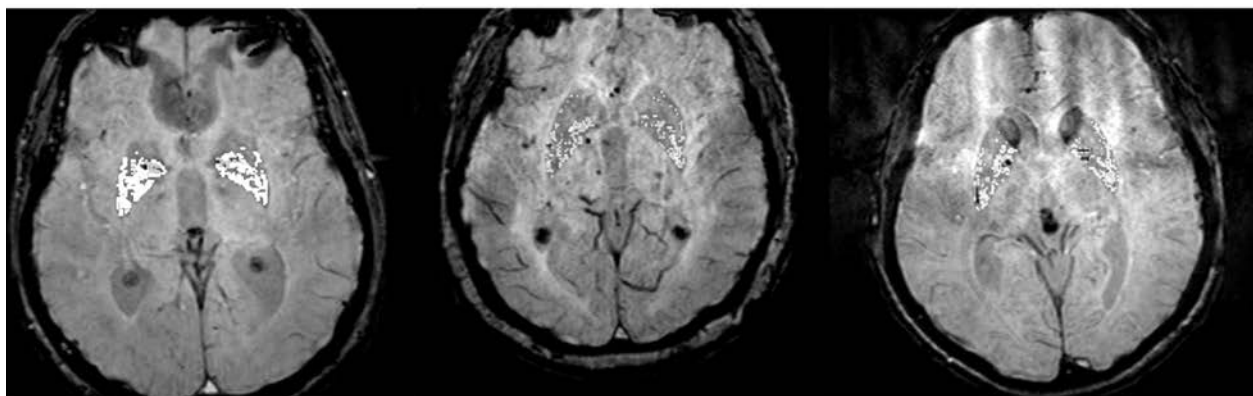


Рис. 2. SWI МРТ зображення із виділенням найбільш гіпоінтенсивних ділянок ($SI < 200$). На знімках досліджувані із вираженим відкладанням залізовмісних молекул (Більше 100 гіпоінтенсивних вокселів загалом).

Обробка знімків виконана за допомогою програмного забезпечення 3D Slicer 4.7.0-2017-06-06 із використанням плагінів segment editor та segment statistics.

Статистична обробка даних: демографічні дані, лабораторні показники та показники МРТ дослідження представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення. Статистична значимість міжгрупових відмінностей визначалася за допомогою двовибіркового t тесту. Можливий взаємозв'язок між показниками біохімічного аналізу крові та/або коагулограми і наявністю у пацієнта виражених відкладень заліза в базальних ядрах проводився за допомогою логістичної регресії із корегуванням за віком та статтю. Результати представлені у вигляді відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу (95% CIs). Параметри, вплив яких виявився суттєвим були оцінені повторно окремо для пацієнтів із значеннями АЛТ >15 од/л. Статистична обробка даних виконувалась із використанням програмного забезпечення SPSS 23.0 (IBM, Armonk, New York). Одержані дані вважались статистично значимими при значенні $p < 0,05$. Дане дослідження було схвалено етичною комісією Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Письмова інформована згода на участь у дослідженні була отримана від всіх досліджуваних пацієнтів.

Результати роботи

В першу групу увійшло 50 пацієнтів, які мали виражені відкладання заліза в базальних

ядрах. Середній вік пацієнтів в цій групі склав 75,8±8,0 років, а кількість гіпоінтенсивних вокселів 503,3±273,4. До групи контролю увійшло 30 пацієнтів середній вік яких склав 70,9±8,8, а кількість гіпоінтенсивних вокселів 109,9±59,7. Загалом спостерігалася тенденція до більш вираженого депонування заліза у старших пацієнтів. Лабораторні показники та дані аналізу МРТ знімків наведені в табл. 1.

При порівнянні двох груп статистично значимими виявилися відмінності у варіабельностях показників сечовини 7,05±2,05 та 5,15±1,69 відповідно у першій та другій групі ($p < 0,001$) та тромбінового часу 17,03±1,67 і 16,14±0,85 ($P = 0,001$). Різниця у варіабельності рівня тригліцеридів також виявилася статистично значимою, 1,77±0,87 1,35±0,61 ($P = 0,022$) відповідно у першій та другій групах.

За допомогою моделі логістичної регресії із корегуванням за віком та статтю рівень сечовини та тромбіновий час були визначені як незалежні фактори ризику вираженого відкладання заліза у підкіркових ядрах головного мозку. Для тромбінового часу OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 ($p = 0,02$), для сечовини OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 ($p = 0,02$) (табл. 2).

Таблиця 1

Демографічні дані, лабораторні показники та показники МРТ дослідження

Показник	Всі пацієнти n=80	1 група: кількість гіпоінтенсивних вокселів >100 (n=50, ч-23)	2 група: кількість гіпоінтенсивних вокселів < 100 (n=30, ч-17)	P
Вік, років	74,91±8,40	75,8±8,0	70,9±8,8	0,002*
SWI, кількість вокселів	425,98±292,09	503,3±273,4	109,9±59,7	<0,001*
Гемоглобін, г/л	136,35±12,97	135,8±11,6	139,1±18,6	0,370
Сечовина, ммоль/л	6,71±2,11	7,05±2,05	5,15±1,69	<0,001*
Креатинін, мкмоль/л	95,29±26,49	95,61±27,7	93,74±19,7	0,769
Холестерин, ммоль/л	5,21±1,13	5,16±1,07	5,40±1,39	0,392
Тригліцериди, ммоль/л	1,69±0,84	1,77±0,87	1,35±0,61	0,022*
АЛТ, Од/л	20,15±11,48	19,65±11,96	22,38±9,0	0,327
АСТ, Од/л	20,01±12,10	20,35±13,07	18,48±6,17	0,524
Протромбіновий час, сек.	16,58±2,79	16,78±2,98	15,71±1,41	0,113
Тромбіновий час, сек.	16,87±1,59	17,03±1,67	16,14±0,85	0,001*
Фібрин, г/л	3,15±0,72	3,1±0,73	3,20±0,69	0,720

Показники подані як середнє значення ± стандартне відхилення.
* $p < 0,05$

Таблиця 2

Зв'язок між гіпоінтенсивністю підкіркових структур на SWI МРТ послідовності та показниками коагулограми, жирового, білкового обміну і функціональним станом печінки

Показник	OR (95% CI)	P
Гемоглобін	0,98 (0,94-1,02)	0,31
Сечовина	1,87 (1,31-2,65)	<0,01*
Креатинін	1,003 (0,98-1,02)	0,76
Загальний холестерин	0,82 (0,53-1,27)	0,39
Тригліцериди	2,15 (0,95-4,87)	0,06
АЛТ	0,98 (0,94-1,01)	0,32
АСТ	1,01 (0,96-1,06)	0,52
Протромбіновий час	1,32 (0,94-1,55)	0,12
Тромбіновий час	1,55 (1,06-2,26)	0,02*
Фібрин	0,98(0,46-1,75)	0,77

Відношення шансів та 95% довірчі інтервали скореговані за віком та статтю

* p < 0,05

Рівні трансаміназ, показники жирового обміну та рівень фібрину за даними даного дослідження не мали статистично значимого впливу на відкладання заліза.

Повторний аналіз обох груп лише серед пацієнтів із рівнями АЛТ вищими за 15 од/л виявив значне посилення впливу факторів ризику, особливо для тромбінового часу OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 (p = 0,01) (табл. 3).

Висновки

У даному дослідженні було виявлено, що у пацієнтів із хворобою дрібних судин, що виникає на фоні гіпертонії та церебрального атеросклерозу існує імовірний зв'язок між відкладанням заліза в базальних ядрах головного мозку та станом системи гемостазу і білковим обміном. Прямого

зв'язку між функціональним станом печінки та депонуванням заліза в головному мозку в рамках даного дослідження виявлено не було, але був виявлений опосередкований зв'язок за рахунок підвищення впливу інших факторів.

Обговорення

Дегенеративні та запальні процеси в головному мозку супроводжуються підвищенням рівня фібриногену. Взаємодіючи із еритроцитами, фібриноген зумовлює їх сегментацію та/і агрегацію. Дані деяких досліджень пов'язують рівні фібриногену та стан системи гемостазу загалом із вираженістю гіперінтенсивності білої речовини, що виявляється на T2 зважених МРТ знімках пацієнтів із хронічною ішемією мозку, а також із порушенням когнітивної сфери на фоні ХДС [1, 7, 13, 33, 34].

Таблиця 3

Зв'язок між гіпоінтенсивністю підкіркових структур на SWI МРТ послідовності та показниками тромбінового часу і сечовини

Показник	OR (95% CI)	P
Сечовина	1,88 (1,17-3,00)	0,008
Тромбіновий час	2,11 (1,20-3,71)	0,01

Відношення шансів та 95% довірчі інтервали скореговані за віком та статтю і визначені для спостережень із рівнем АЛТ>15 Од/л

В рамках даного дослідження не було виявлено зв'язку між рівнем фібриногену та характером депонування заліза в мозку. З іншого боку, більш високі показники тромбінового часу, що були виявлені у пацієнтів із вираженим відкладанням заліза в базальних ядрах можуть відображати складніший зв'язок між церебральним метаболізмом та функціональним станом системи гемостазу. На користь цієї гіпотези свідчать дані дослідження в якому було виявлено, зв'язок між нейровізуалізаційними рисами ХДС та поліморфізмом генів фібриногену. Зв'язку ж із кількісними показниками рівня фібриногену і фібрину виявлено не було [32]. Також представлено дослідження, в якому була встановлена тенденція щодо подовження протромбінового часу у пацієнтів із великою кількістю церебральних мікрокрововиливів [15].

Вплив функціонального стану печінки на вираженість дегенеративного процесу при ХДС може бути зумовлений тим, що фактори згортання крові а також ендogenous антикоагулянти і антиагреганти синтезуються переважно печінкою. Той факт, що в рамках даного дослідження рівень сечовини виявився пов'язаним із характером відкладання заліза, вірогідно зумовлений переважно тваринним походженням заліза, що надходить до організму людей досліджуваної популяції. Разом із тим, точна взаємодія перерахованих факторів залишається невідомою і потребує подальшого вивчення.

Список літератури

1. Svyrydova N.K. (2016) Kohnityvni ta emotsiyno-osobystisni porushennia u khvorykh na hipertenzivnu entsefalopatiiu. Stan mozkovoho krovoobihu pry arterialnii hipertenzii (naukovyi ohliad ta osobysti sposterezhenia) [Cognitive and emotional-personal disorders in patients with hypertensive encephalopathy. Condition of cerebral circulation in arterial hypertension (scientific review and personal observations)] *Mezhdunarodnyi nevrolohycheskyi zhurnal*, no 1(79), pp. 123-130.
https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzm%3D-120
2. Barr, J. D., Chauhan, A. K., Schaeffer, G. V., Hansen, J. K., and Motto, D. G. (2013) Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model / *Blood.*, no 121, pp. 3733-3741
3. Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. (2005) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, no 25, pp. 1045-1050
4. Chetelat G. (2013) Alzheimer disease: Abeta-independent processes-rethinking preclinical AD / *Nat.Rev.Neurol.*, no 9 (3), pp. 123-124
5. Connor J. R., Menziew S. L., St. Martin S. M., Mufson E. J. (1990) Cellular distribution of transferrin, ferritin and iron in normal and aged human brains / *J. Neurosci. Res.*, no 27, pp. 595-611
6. Davalos D., Ryu J. K., Merlini M., et al. (2012) Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation / *Nat. Commun.*, no 27 (3), pp. 12-27
7. Fracanzani A.L., Burdick L., Raselli S., et al. (2008) Carotid artery intima-media thickness in non-alcoholic fatty liver disease / *Am. J. Med.*, no 121, pp. 72-78
8. Gutteridge J. M. (1992) Iron and oxygen radicals in brain / *Ann Neurol.*, no 32, pp. 16-21
9. Kaur J., Zhao Z., Klein G. M., Lo E. H., Buchan A. M. (2004) The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? / *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, no 24, pp. 945-963
10. Kell D. B. (2010) Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples / *Arch. Toxicol.*, no 84, pp. 825-889
11. Kim D., Choi S. Y., Park E. H., et al. (2012) Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification / *Hepatology.*, no 56, pp. 605-613
12. Kling M. A., Trojanowski J. Q., Wolk D. A., Lee V. M. A., Arnold S. E. (2013) Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions / *Alzheimers Dement.*, no 9, pp. 76-92
13. Lipinski B., Pretorius E. (2013) The role of iron-induced fibrin in the pathogenesis of Alzheimer's disease and the protective role of magnesium / *Front. Hum. Neurosci.*, no 7, pp. 6-11
14. Lipinski B., Pretorius E. (2012) Novel pathway of iron induced blood coagulation: implications for diabetes mellitus and its complications / *Pol. Arch. Med. Wewn.*, no 122, pp. 115-122.
15. Liu J. (2017) Association between Coagulation Function and Cerebral Microbleeds in Ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation And/or Rheumatic Heart Disease / *Aging and Disease.*, no 8, pp. 131-135.
16. Marti F. J., Valencia C., Pujol J., Garcia S. C., Marti V. J. L. (2002) Fibrinogen and the Amount of Leukoaraiosis in Patients with Symptomatic Small-Vessel Disease / *Eur. Neurol.*, no 48, pp. 185-190.
17. Petta S., Tuttolomondo A., Gagliardo C., et al. (2016) The Presence of White Matter Lesions Is Associated With the Fibrosis Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / *Medicine (Baltimore)*, no 95, pp. 34-46.
18. Pretorius E., Bester J., Vermeulen N. Lipinski B. (2013) Oxidation inhibits iron-induced blood coagulation / *Curr. Drug Targets.*, no 14, pp. 13-19.

19. Rouault T.A. (2001) Iron on the brain // *Nat Genet.*, no 28, pp. 299-300
20. Scott J.D., Robertson M., Rumley A., Welsh P. (2010) Activation of Hemostasis and Decline in Cognitive Function in Older People / *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*, no 30, pp. 605-611
21. Stankiewicz J., Panter S.S., Neema M. et al. (2007) Iron in chronic brain disorders: Imaging and neurotherapeutic implications / *Neurotherapeutics.*, no 4 (3), pp. 371-386
22. Szweda P. A., Friguet B., Szweda L. I. (2002) Proteolysis, free radicals, and aging / *Free Radic. Biol. Med.*, no 33(1), pp. 29-36
23. Tan G., Lei C., Hao Z., et al. (2016) Liver function may play an uneven role in haemorrhagic transformation for stroke subtypes after acute ischaemic stroke / *Eur J Neurol.*, no 23, pp.597-604
24. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. (2007) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients / *Diabetes Care.*, no 30, pp. 1212-1218.
25. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. (2006) Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease / *Diabetes Care.*, no 29, pp. 1325-1330
26. Thomas M., Jankovic J. (2004) Neurodegenerative disease and iron storage in the brain / *Curr. Opin. Neurol.*, no 17(4), pp. 437-442
27. Tripathy D., Sanchez A., Yin X. Luo J., Martinez J., Grammas P. (2013) Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia // *Front. Aging Neurosci.*, no 1, pp. 15-19.
28. Wills A.J., Sawle G.V., Guilbert P.R., Curtis A.R. (2002) Palatal tremor and cognitive decline in neuroferritinopathy / *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, no 73, pp. 91-92.
29. Yilmaz Y., Kurt R., Yonal O., et al. (2010) Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis / *Atherosclerosis.*, no 11, pp. 181-190.
30. Zecca L., Youdim M.B.H., Riederer P., Conner J.R., Crichton R.R. (2004) Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders / *Nat. Rev. Neurosci.*, no 5, pp. 863-873
31. Zheng W., Monnot A. D. (2012) Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases / *Pharmacol. Ther.*, no 133(2), pp. 177-188.
32. van Oijen M., Cheung E.Y.L., Geluk C.E.M., et al. (2008) Haplotypes of the fibrinogen gene and cerebral small vessel disease: the Rotterdam scan study / *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.*, no 79, pp. 799-803
33. E.L. Macheret, N.K. Murashko, A.V. Pysaruk (2000) Metody dyahnostyky vehetatyvnoi dysfunksyy [Methods of diagnosing vegetative dysfunction] *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, no 2, pp. 16.
https://scholar.google.com.ua/citation?suser=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=g_s_md_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Aux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180
34. Murashko N.K. (2006) Dystyrykuliatorna entsefalopatiia ta dementsiia: alhorytm diahnostyky i likuvannia [Discirculatory encephalopathy and dementia: an algorithm for diagnosis and treatment] *Ukr. med. chasopys*, no 55, pp. 33-37.
https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120

Связь между состоянием системы гемостаза, белковым, жировым обменом и накоплением железа в подкорковых ганглиях у больных гипертензивной и атеросклеротической энцефалопатией

Петренко М. С.

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

Резюме

Накопление железа в мозговой ткани коррелирует с клиническими проявлениями хронической ишемии мозга. Чрезмерная нагрузка железом приводит к формированию свободных радикалов, и поражению нервной ткани. Основное влияние, которое при этом оказывают гидроксильные радикалы на нервную систему проявляется через преобразование растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Существует также возможная взаимосвязь между функциональным состоянием печени и ранними проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: оценить взаимосвязь между параметрами системы гемостаза, показателями функционального состояния печени, жирового и белкового обмена и характером депонирования железа в базальных ядрах головного мозга у пациентов с ХДС на фоне гипертонии и церебрального атеросклероза. Для исследования были отобраны 80 пациентов с диагностированной дисциркуляторной энцефалопатией. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности depo-

нирования железа в базальных ядрах головного мозга. Всем пациентам была выполнена МРТ в последовательностях T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, SWI. Определение параметров системы гемостаза и биохимического анализа крови проводилось в рамках общеклинических лабораторных исследований.

Результаты исследования: помощью двовыборочного t теста, было определено, что пациенты с выраженной гипointенсивностью базальных ядер, имели более высокие уровни мочевины, триглицеридов, и удлиненное тромбиновое время. С помощью логистической регрессии с коррекцией по возрасту и полу уровень мочевины и длина тромбинового времени были определены как независимые факторы риска для накопления железосодержащих молекул в базальных ядрах головного мозга исследуемых пациентов. Для мочевины риск составил OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 ($p = 0,02$), для тромбинового времени OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 ($p = 0,02$). Для данных параметров риск повышался при оценке только пациентов с уровнем АЛТ > 15 Ед / л. Для таких пациентов существенно возрастала связь между тромбиновым временем и депонированием железа: OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 ($p = 0,01$). Связи между показателями жирового обмена, уровнем фибрина и депонированием железа обнаружено не было.

Выводы: существует вероятная связь между откладыванием железа в базальных ядрах головного мозга у пациентов с болезнью мелких сосудов и состоянием системы гемостаза, белковым обменом и функциональным состоянием печени.

Ключевые слова: Болезнь мелких сосудов, система гемостаза, гипointенсивность подкорковых ядер, накопление железа в базальных ганглиях.

Relationship between the state of coagulation system, protein and fat metabolism, and Brain iron deposition in patients with cerebral small vessel disease

Petrenko M.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary

Brain iron deposition correlates with clinical manifestations of cerebral small vessel disease. Excessive iron load leads to the formation of free radicals, and nervous tissue damage. The

main damaging effect of hydroxyl radicals is due to conversion of soluble fibrinogen to insoluble fibrin. There is also a possible relationship between the functional state of the liver and the early manifestations of cardiovascular disease. Objective: to investigate the relationship between the parameters of coagulation system, liver functional state, fat and protein metabolism, and brain iron deposition in patients with cerebral small vessel disease in the presence of hypertension and cerebral atherosclerosis. Materials and methods: 80 patients with diagnosed cerebral small vessel disease were selected. Patients were divided into two groups, depending on the severity of brain iron deposition. All patients underwent MRI in the T1-WI, T2-WI, TIRM, DWI, and SWI sequences. Determination of the coagulation system parameters and the biochemical analysis were carried out during routine blood test. Results: using a double-sample t test, it was determined that patients with severe brain iron deposition had higher levels of urea, triglycerides, and prolonged thrombin time. With the logistic regression analysis adjusted by the age and sex, levels of urea and the length of thrombin time were determined as the independent risk factors for severe brain iron deposition. For urea OR 1.87, CI 95% 1.31-2.65 ($p = 0.02$), for thrombin time OR 1.55, CI 95% 1.06-2.26 ($p = 0.02$). For these parameters, the risk increased when assessing only patients with ALT levels > 15 U / l. For such patients, the relationship between thrombin time and brain iron deposition increased significantly: OR 2.11, CI 95% 1.20-3.71 ($p = 0.01$). In this study no relationship was found between the indicators of fat metabolism, levels of fibrin and iron deposition. There is a probable relationship between the brain iron deposition and the state of coagulation system, protein metabolism and liver functional state in patients with cerebral small vessel disease.

Key words: small vessel disease, coagulation system, basal ganglia hypointensity, brain iron deposition.

Аналіз порівняльних характеристик оцінки психоемоційного статусу та вегетативної резистентності у хворих з хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруги

■ Інгула Н.І.

Аспірант кафедра неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика

Резюме

Аналіз порівняльних характеристик оцінки психоемоційного статусу та вегетативної резистентності у хворих з хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруги показав: у 90 осіб (61 чоловік і 29 жінок) (середній вік – $60,6 \pm 7,8$ років) основної групи та 30 осіб (10 чоловіків та 20 жінок) (середній вік – $55,27 \pm 5,5$ років) контрольної групи у віці від 45 до 74 років. Надано аналіз даних проведеного дослідження та зроблені висновки. На підставі отриманих даних встановлено, що високий рівень тривожності викликає дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною активністю. В групі хворих з ХІМ на тлі ССН ІІІ ФК виявлено високий рівень депресії і тривоги, реактивної та особистісної тривожності, що обумовлює виражену вегетативну дисфункцію, яка виявлялася недостатнім вегетативним забезпеченням та переважанням симпатикотонії у даних хворих.

Ключові слова: тривога, депресія, вегетативна нервова система, хронічна ішемія мозку, стенокардія напруги.

Вступ

Основними факторами ризику виникнення ССЗ є атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), шкідливі звички, зайва вага та недостатня фізична активність. Але поряд з цим, є ряд досліджень, які показують, що таким факторам ризику належить лише 50% випадків виникнення ССЗ, а інша

половина пов'язана з психосоціальними факторами ризику [1, 6, 15]. До них відносяться: особистісна тривожність, депресія, порушення сну, життєве виснаження, і ці фактори можуть бути однією з причин негативної динаміки погіршення стану здоров'я населення та вносити значний внесок в захворюваність та смертність від ССЗ [1, 5, 10, 9]. Загальною патогенетичною ланкою для депресивних розладів та ССЗ є дезадаптація вегетативної нервової системи (ВНС). З одного боку, адаптивні зміни вегетативної регуляції складають закономірну ланку синдрому психоемоційної напруги, а порушення вегетативної регуляції відіграють важливу роль в генезі депресії та інших психопатологічних станів. З іншого боку, в умовах емоційної напруги найбільш швидко реагують ВНС та серцево-судинна система (ССС), при цьому їх клінічне вираження обумовлено взаємним впливом та взаємозалежністю. ВНС належить вирішальна роль в забезпеченні життєдіяльності організму. Тяжкі вегетативні розлади не сумісні з життям. Важлива роль вегетативної нервової системи відводиться в забезпеченні психічної та фізичної діяльності, а також сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу). Всі ці аспекти повинні розглядатися в комплексі, так як тільки разом вони є основою для забезпечення адекватної пристосовальної, цілісної поведінки [2, 8, 14].

Депресія може передувати розвитку ССЗ: на тлі депресивного епізоду, особливо на початкових та завершальних етапах його розвитку, зростає ризик виникнення ІХС, МІ, гіпертонічних кризів. Це обумовлено тим, що на даних етапах розвиваються підвищення емоційної та вегетативної нестійкості, в тому числі коливання артеріального тиску (АТ), порушення серцевого ритму, зростання чутливості до різних зовніш-

ніх впливів. Можливими механізмами розвитку ССЗ, що виникають внаслідок прямого (патологічного) впливу попереднього депресивного розладу, є гіперкоагуляція, дисфункція ендотелію, дисліпідемія, зниження активності імунної системи, що обумовлені гіперкортизолезією та підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи. Високий рівень тривожності значно підвищує ризик розвитку АГ. Результати наукових робіт дозволяють припустити, що тривога підвищує ризик старіння серцево-судинної системи, тому що призводить до ослаблення серцевої реактивності та підвищенню судинної відповіді на стрес [12, 13]. В більшості робіт доведено, що депресія збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда та МІ як у осіб, що початково не страждають на ССЗ, так і у хворих з ССЗ, після корекції інших факторів ризику. При депресії порушується стан вегетативної регуляції в бік зниження тону парасимпатичної нервової системи [11]. В даний час наукові дослідження дозволили підтвердити гіпотезу про аномалію у функціонуванні центральної нервової системи (ЦНС) та ВНС в осіб з вираженою депресією, більш конкретно, в гіпокампі, префронтальній корі та ядрах стовбура мозку. Такі аномалії, в зв'язку із зниженим рівнем серотоніну, призводять до переваги тону симпатичної нервової системи і зниження тону блукаючого нерву. В результаті, виникає вегетативна дисфункція, що може бути основною причиною підвищення серцево-судинного та цереброваскулярного ризику у осіб з депресією. Вивчення стану ВНС у майбутніх дослідженнях може бути корисним інструментом в розробці нових терапевтичних стратегій, спрямованих на зниження серцево-судинної захворюваності та смертності в осіб з депресією [7].

Мета дослідження

Провести аналіз порівняльних характеристик оцінки психоемоційного статусу та вегетативної резистентності у хворих з хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруги.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 90 хворих (61 чоловік і 29 жінок) у віці від 45 до 74 років (середній вік – $60,6 \pm 7,8$ років). Всі пацієнти були розділені на дві групи. У групу 1 увійшли 45 хворих (29 чоловіків і 16 жінок) з ХІМ та ССН ІІ ФК, у групу 2 – 45 хворих (32 чоловіків і 13 жінок) з ХІМ на тлі ССН ІІІ ФК. Групу контролю склали 30 осіб (10 чоловіків та 20 жінок) у віці від 45 до 74 років (середній вік – $55,2 \pm 5,5$ років) з ХІМ без ознак стенокардії напруги та постінфарктного кардіосклерозу. Діагноз ХІМ встановлювався відповідно з МКБ-10. Діагноз ССН встановлювався на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2008), а ФК тяжкості ССН згідно класифікації Канадської асоціації кардіологів (Samreanu L., 1976). Всі пацієнти отримували стандартну терапію за основним та супутнім захворюванням. Обстежен-

ня пацієнтів проводили на базах кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П.Л. Шупика: КЗ КОР Київська обласна клінічна лікарня (неврологічне відділення) та Національний Інститут серцево-судинної хірургії імені Амосова М.М. (відділення хірургії ішемічної хвороби серця, відділення хірургічних методів діагностики та лікування захворювання серця і судин). Критеріями включення в дослідження були наявність у хворого клінічних та інструментальних ознак ХІМ та ССН. У дослідження не включалися пацієнти з ССН І та ІV ФК, нестабільною стенокардією, гострим інфарктом міокарда, хворі з цукровим діабетом, перенесеним ГПМК в анамнезі, супутніми соматичними та психічними захворюваннями в стадії декомпенсації.

Клінічне дослідження хворих включало збір та оцінку анамнезу, об'єктивного дослідження, розширене дослідження неврологічного статусу та серцево-судинної системи. Деталізувалися скарги хворих. Особлива увага приділялася скаргам, що вказували на вегетативну дисфункцію – біль в області серця, серцебиття, задишку, коливання артеріального тиску, температури тіла, порушення моторики кишківника. Неврологічний огляд включав дослідження черепно-мозкових нервів, рухової, координаторної, чутливої систем, пам'яті, мови, емоційної сфери. Всім пацієнтам було проведено комплексне дослідження вегетативного статусу. Схема досліджень вегетативних функцій включала застосування опитувальника А.М. Вейна, що дозволяє оцінити вегетативні суб'єктивні і об'єктивні симптоми в балах (Вейн А.М., 2000). Індекс Кердо розраховувався для оцінки вегетативного тону. Відповідно до нього зміна вегетативного тону залежить від порушення дисбалансу ДАТ і числа ударів серця за хвилину, які у стані вегетативної рівноваги приблизно рівні. Відхилення показників індексу від нульового значення в бік його позитивних значень свідчить про підвищення тону симпатичної ланки вегетативної нервової системи, у бік негативних – парасимпатичної (Kerdo I., 1966). $VI = (1 - D/ЧСС) \times 100$, де VI – вегетативний індекс, D – величина ДАТ; ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв.

Розрахунок індексу Хільдебранта був вивчений для оцінки діяльності судинної та дихальної систем. Розрахунок проводився за наступною формулою:

$$Q = ЧСС / ЧД, \text{ умовних одиниць,}$$

де ЧСС – число серцевих скорочень за 1 хв; ЧД – число подихів за 1 хв. Коефіцієнт в межах 2,8-4,9 свідчив про нормальні міжсистемні співвідношення або змішаний вегетативний тонус. Відхилення від цих показників свідчило про дисбаланс в роботі судинної та дихальної систем. Вегетативний тонус оцінювався як симпатичний при підвищених показниках ($\geq 4,9$), парасимпатичний – при знижених ($\leq 2,8$).

Вегетативну реактивність досліджували за допомогою вегетативних проб Даньїні-Ашнера (око-серцевий рефлекс), Чермака-Герінга (синокаротидний рефлекс) та Тома-Ру (солярний рефлекс). Суть кожної проби полягає в аналізі зміни ЧСС у відповідь на натискання рефлексогенних зон. В нормі має спостерігатися зменшення ЧСС на 4–12 ударів за 1 хв. Якщо зменшення ЧСС недостатнє чи відсутнє – це говорить про зниження вегетативної реактивності, або симпатикотонію, якщо ЧСС зменшується більше, ніж 12 ударів за 1 хв. – це є проявом підвищеної вегетативної реактивності або ваготонії, тобто посилення парасимпатичної або недостатності симпатичної активності. Ортокліностатична проба використовувалася для оцінки вегетативного забезпечення діяльності. Суть проби полягає в аналізі змін ЧСС і АТ у відповідь на перехід тіла з горизонтального положення у вертикальне. Нормальне вегетативне забезпечення діяльності: при вставанні – короточасний підйом САТ на 20 мм рт.ст., в меншій мірі діастолічного і минуте збільшення ЧСС до +30 ударів за 1 хв. Після повернення в початкове положення (горизонтальне) АТ і ЧСС повинні через 3 хв. прийти до вихідного рівня. Порушення вегетативного забезпечення діяльності проявляється наступними ознаками: 1) надмірне вегетативне забезпечення (підйом САТ більш ніж на 20 мм рт.ст.; самостійний підйом тільки ДАТ при вставанні; збільшення ЧСС при вставанні більш ніж на 30 ударів в 1 хв. при відносно незмінному АТ); 2) недостатнє вегетативне забезпечення (минуче падіння САТ більше ніж на 10–15 мм рт.ст. відразу після вставання; під час стояння САТ падає більш ніж на 15–20 мм рт.ст. нижче вихідного рівня. ДАТ залишається незмінним або дещо піднімається).

Всім пацієнтам основної та контрольної груп було проведено оцінку тривоги та депресії за допомогою шкал HADS та Спілбергера-Ханіна. Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) містить 14 тверджень, 7 із яких призначені для оцінки рівня тривоги і позначені літерою «Т» (непарні твердження), а 7 інших – депресії (парні твердження), позначені літерою «Д». Кожне твердження має 4 варіанти відповідей, що оцінюються балами від 0 до 3.

Шкала Спілбергера-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) призначена для оцінки вираженості та диференціації тривожності. А саме, рівень особистісної тривожності (ОТ), як характеристику особи, та рівень реактивної тривожності (РТ) – стан у певний час. Ця шкала складається з 2 частин: запитання №1–20 оцінювали РТ, а запитання №21–40 оцінювали ОТ. Під час виконання дослідження пацієнт повинен був прочитати запитання та закреслити цифру у відповідній графі справа, залежно від його самопочуття на момент проведення опитування. Сумарна оцінка до 30 балів відповідає низькій тривожності;

31–45 – середній тривожності; 46 і більше – високій тривожності.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel для Windows з обчисленням середніх значень показників (M) та похибок (m) для однорідних груп.

Результати дослідження та їх обговорення

Основна група обстежених включала 90 осіб (61 чоловік і 29 жінок) у віці від 45 до 74 років (середній вік – $60,6 \pm 7,8$ років), що були розділені на дві рівні групи по 45 осіб. Група 1 включала 29 (64,4%) чоловіків і 16 (35,6%) жінок (середній вік – $59,82 \pm 7,74$ років) з ХІМ на тлі ССН ІІ ФК, група 2 – 32 (71,11%) чоловіки і 13 (28,89%) жінок (середній вік – $61,46 \pm 7,82$ років) з ХІМ на тлі ССН ІІІ ФК. За розподілом по статі та віку дані групи були однорідними.

Групу контролю склали 30 осіб (10 чоловіків та 20 жінок) у віці від 45 до 74 років (середній вік – $55,27 \pm 5,47$ років) з ХІМ та без стенокардії напруги чи постінфарктного кардіосклерозу. За даними опитувальника суб'єктивної оцінки вегетативного статусу, що заповнюється самим пацієнтом вегетативна дисфункція була виявлена в 44 (97,7%) хворих першої групи та в 45 (100%) хворих другої групи. Об'єктивні симптоми вегетативної дисфункції, що оцінювалися лікарем за схемою були виявлені в 39 (86,6%) хворих першої групи та в 41 (91,1%) хворого другої групи. В контрольній групі суб'єктивної симптоми вегетативної дисфункції були виявлені в 30 (100%) пацієнтів, об'єктивні – в 20 (66,6%) пацієнтів. Незважаючи на те, що ознаки вегетативної дисфункції, як суб'єктивні, так і об'єктивні, були виявлені майже у всіх обстежених, результати порівняння середнього значення кількості балів, що отримали хворі при опитуванні були різними в кожній групі (табл. 1).

Як видно з таблиці 2, симптоми вегетативної дисфункції значно переважали в хворих другої групи, особливо при об'єктивному дослідженні. В групі контролю дані показники були значно меншими, ніж в основній групі, як при суб'єктивному, так і об'єктивному дослідженні.

При вивченні вегетативного тону за допомогою розрахунку вегетативного індексу Кердо було виявлено, що у всіх групах обстежуваних переважав парасимпатичний тонус ВНС. Але порівняно з групою контролю кількість хворих з симпатичним тонусом в обох основних групах була значно більшою, майже 30% в першій групі та аж 40% в другій. Відображено показники вегетативного індексу Хільдебранта, що були отримані в ході дослідження (табл. 2). Виявлено переважання змішаного вегетативного тону в обох основних та контрольній групі, але в групі 2 випадків симпатикотонії було майже в 3,5 рази більше, ніж в першій групі та в 5 разів більше, ніж в групі контролю.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика результатів середнього значення кількості балів при оцінці наявності симптомів вегетативної дисфункції

Показник	Група 1, n=45	Група 2, n=45	Контрольна група, n=30
Опитувальник суб'єктивної оцінки вегетативного статусу	36,0 ± 8,80	37,6 ± 10,55	28,1 ± 10,52
Схема дослідження об'єктивної оцінки вегетативного статусу	40,9 ± 10,00	45 ± 13,70	31,2 ± 9,21

Таблиця 2

Порівняльна характеристика вегетативного тонусу в основних та контрольній групах за ВІ Хільдебранта.

ВІ Хільдебранта	Група 1, n=45	Група 2, n=45	Контрольна група, n=30
Симпатичний тонус	3 (6,7%)	10 (22,2%)	2 (6,6%)
Парасимпатичний тонус	3 (6,7%)	3 (6,7%)	5 (16,7%)
Змішаний тонус	39 (86,6%)	32 (71,1%)	23 (76,7%)
Загальногруповий індекс	3,57 ± 0,96	4,02 ± 1,28	3,24 ± 1,10

При оцінці реактивності вегетативної нервової системи за допомогою вегетативних проб були виявлені наступні реакції. При викликанні око-серцевого рефлексу нормальна вегетативна реактивність спостерігалася в 18 (40%) обстежуваних першої групи, 17 (37,8%) – другої групи та 13 (43,3%) – контрольної групи. Ваготонічний тип рефлексу спостерігався в 1-го обстежуваного в групі 1 та групі 2, а в групі контролю таких осіб було 3. Знижена вегетативна реактивність, що свідчить про недостатнє уповільнення ЧСС при даній пробі, переважала як в обох основних, так і в контрольній групі – 19 (42,2%) осіб в групі 1 та 18 (40%) осіб в групі, 12 (40%) осіб в групі контролю. Симпатичний тип реакції переважав в групі 2 – 9 (20%) хворих, в групі 1 таких хворих було 7 (15,5%) та лише 2 (6,7%) пацієнти з групи контролю.

При викликанні синокаротидного рефлексу нормальна вегетативна реактивність спостерігалася в 25 (55,6%) хворих першої групи, 23 (51,1%) – другої групи та в 18 (60%) – контрольної групи. Ваготонічний тип рефлексу відмічався в 3 (6,7%) хворих групи 1, в 2 (4,4%) – групи

2 та в 3 (10%) хворих групи контролю. Симпатичний тип рефлексу спостерігався в 17 (37,8%) пацієнтів групи 1, в 20 (44,4%) – групи 2 та в 9 (30%) – групи контролю. При викликанні сольярного рефлексу нормальна вегетативна реактивність відмічалася в 24 (53,3%) хворих групи 1, в 19 (42,2%) – групи 2, в 16 (53,3%) – групи контролю. Парасимпатичний тип рефлексу був в 1 (2,2%) хворого першої групи, в 2 (4,4%) – другої групи та 2 (6,7%) – групи контролю. Симпатичний тип рефлексу спостерігався в 20 (44,4%) пацієнтів групи 1, в 24 (53,3%) – групи 2 та в 12 (40%) – групи контролю. Таким чином, при дослідженні вегетативної реактивності було виявлено, що симпатичний тип реакції переважав у хворих другої групи при виконанні всіх вегетативних проб.

При дослідженні реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна було виявлено, що в другій групі хворих статистично значимо більше було хворих з високим рівнем як реактивної, так і особистісної тривожності (рис. 1). Середньогрупові показники тривожності також були статистично значимо вищі у другій групі хворих.



Рис. 1. Порівняльна характеристика реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна

Висновки

При проведенні аналізу порівняльних характеристик оцінки психоемоційного статусу та вегетативної резистентності у хворих з хронічною ішемією мозку на тлі стенокардії напруги встановлено високий рівень тривожності, що був виявлений в обох основних групах порівняння, який негативно впливає на стан ВНС, викликаючи дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною активністю.

В групі хворих з ХІМ на тлі ССН ІІІ ФК виявлено високий рівень депресії і тривоги, реактивної та особистісної тривожності, що обумовлює виражену вегетативну дисфункцію, яка в нашому дослідженні проявлялася недостатнім вегетативним забезпеченням та переважанням симпатикотонії у даних хворих. Виявлена вегетативна дисфункція є одним з механізмів прогресування ССН у хворих з ХІМ: активація симпатoadrenalової системи і зниження активності парасимпатичного відділу. При дослідженні реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна було виявлено, що в другій групі хворих статистично значимо більше було хворих з високим рівнем як реактивної, так і особистісної тривожності, а корекція соматоформних та вегетативних порушень дозволить підвищити ефективність лікування та якість життя хворих з ХІМ на тлі ССН.

Література

1. Лазоришинець В.В. До питань захворюваності населення на хвороби системи кровообігу та організації медичної допомоги / В.В. Лазоришинець // Вісник соціальної гігієни та організації здоров'я. – 2009. – № 4. – С. 9–14.
2. Ariyo AA. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in Ilderly Americans / Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, urberg CD // Circulation. – 2000 – №102(15):1773-1779.
3. Dzizinskij A.A., Smirnova Ju.Ju., Beljalov F.I. Ocenka aktivnosti vegetativnoj nervnoj sistemy pri pristupe ishemii miokarda s pomoshh'ju issledovanija variabel'nosti ritma // Kardiologija. – 1999. – №1. – P. 34-37.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST- segment elevation // European Heart Journal. – 2012. – doi:10.1093/eurheartj/ehs 215.
5. Ezzati, M. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends / Ezzati, M., Obermeyer, Z., Tzoulaki, I., Mayosi, B.M., Elliott, P., Leon, D.A. // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – № 12. – P. 508-530.
6. Gafarov V. Who programs: «register acute myocardial infarction», «MONICA» – dynamics acute cardiovascular accident at years 1977-2009 in general population aged 25-64 years in Russia. / Gafarov V., Gafarova A. // Russian Journal of Cardiology. – 2016. – (4-eng) : 129-134.
7. García-Gómez R.G. The role played by the autonomic nervous system in the relation between depression and cardiovascular disease / R.G. García-Gómez, P. López-Jaramillo, C. Tomaz // Rev. Neurol – 2007. – Vol. 44, № 4. – P. 225–233.
8. Januzzi JL Jr. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. / Januzzi JL Jr, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. // Arch Intern Med. – 2000. – № 160 (13):1913-1921.

9. M. Kayumova. Attitude to the prevention and treatment of cardiovascular diseases in men 25-64 years old, depending on the age / M.M. Kayumova, V.V. Gafarov // Materials of the International Congress «Cardiology at the Crossroads of Sciences», Tyumen, May 19-21, – 2010. – P. 135-136.
10. Norlund S. Working conditions and gender – results from the northern Sweden MONICA Study / Norlund S, Reuterwall Ch, Höög J, Lindahl B, Janlert U, Birgander L, Burnout S. // BMC Public Health. – 2010. – 10:326.
11. Postablation scar-related atrial tachycardia: turning the spotlight on P-wave analysis and window settings / W. Ma [et al.] // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7, N 4. – P. 755–759.
12. Serebryakova VN. The prevalence of psychosocial factors risk of cardiovascular disease in the student population (Population study) / V.N. Serebryakova, V.S. Kaveshnikov // Siberian Herald of Psychiatry and Narcology. – 2010. – № 2. – P. 73-77.
13. Trait anxiety mimics age-related cardiovascular autonomic modulation in young adults / M.A. Sanchez-Gonzalez [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 274–280.
14. Vein AM. Epidemiology of vegetative disorders – a syndrome of vegetative dystonia – and its features in cerebrovascular pathology / Vein AM, Kolosova OA, Varakin YY. // Zh. neuropathol. and a psychiatrist. – 1991. – T.91. – № 11. – P. 11-15.
15. Yeates K. A Global Perspective on Cardiovascular Disease in Vulnerable Populations / K. Yeates, L. Lohfeld, J. Sleeth et al. // Can. J. Cardiol. – 2015. – № 31(9). – P. 1081-1093.

Анализ сравнительных характеристик оценки психоэмоционального статуса и вегетативной резистентности у больных с хронической ишемией мозга на фоне стенокардии напряжения

Ингула Н.И.

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

Резюме

Для анализа сравнительных характеристик оценки психоэмоционального статуса и вегетативной резистентности у больных с хронической ишемией мозга на фоне стенокардии напряжения обследовано 90 человек (61 мужчина и 29 женщин) (сред-

ний возраст – $60,6 \pm 7,8$ лет) основной группы и 30 человек (10 мужчин и 20 женщин) (средний возраст – $55,27 \pm 5,5$ лет) контрольной группы в возрасте от 45 до 74 лет. Доказано, что высокий уровень тревожности вызывает дисбаланс между симпатичной и парасимпатической активностью. В группе больных с ХИМ на фоне ССН III ФК выявлен высокий уровень депрессии и тревоги, реактивной и личностной тревожности, что обуславливает выраженную вегетативную дисфункцию, которая проявлялась недостаточным вегетативным обеспечением и преобладанием симпатикотонии у данных больных.

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

The analysis of comparative characteristics of assessment of psychoemotional status and vegetative resistance in patients with chronic cerebral ischemia on the background of angina pectoris

Inhula N.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Resume

The analysis of comparative characteristics of assessment of psychoemotional status and vegetative resistance in patients with chronic cerebral ischemia on the background of angina pectoris: 90 subjects (61 men and 29 women) (mean age 60.6 ± 7.8 years) were examined in the main group and 30 persons (10 men and 20 women) (mean age 55.27 ± 5.5 years) control group aged 45 to 74 years. The was found that a high level of anxiety causes an imbalance between sympathetic and parasympathetic activity. In the group of patients with CCI against the background of stable angina pectoris III FC revealed a high level of depression and anxiety, reactive and personal anxiety, which causes a pronounced autonomic dysfunction, which was manifested in insufficient vegetative provision and the predominance of sympathicotonia in these patients.

Key words: anxiety, depression, autonomic nervous system, chronic cerebral ischemia, angina pectoris.

Рідкісні причини виникнення інсультів у осіб молодого віку

■ Борзенков С.І.

лікар-нейрохірург вищої категорії Броварської центральної районної лікарні

■ Свиридова Н.К.

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

■ Борзенкова Л.М.

лікар-невролог вищої категорії Броварської центральної районної лікарні

Резюме

До однієї з причин, що може привести до виникнення інсульту в осіб молодого віку відноситься хвороба Фабрі. Це одне з рідкісних, генетично – детермінованих захворювань з X – зчепленим типом успадкування, що відноситься до групи лізосомних захворювань накопичення (синоніми: дифузна універсальна ангіокератома, спадковий дистонічний ліпідоз, дефіцит альфа-галактозидази А). Генетика хвороби Фабрі зумовлена мутаціями в гені GLA, що характеризується значним зниженням активності або відсутністю ферменту α -галактозидази А. Ці відхилення приводять до накопичення глікофосфоліпідів, а саме цераміду, який накопичується в цитоплазмі або лізосомах клітин різних органів та тканин, порушуючи їх функцію, викликаючи ішемію та фіброз тканин. Специфічною лабораторною діагностикою є визначення активності альфа-галактозидази А. При хворобі Фабрі активність альфа-галактозидази А в крові у чоловіків завжди знижена, а у жінок активність GLA може бути біля нижньої межі норми, або дещо нижче її, або нормальною. При хворобі Фабрі застосовують симптоматичну терапію та ферментно замісну терапію, яка направлена на зниження вираженості та попередження симптомів хвороби Фабрі. Лікування антитромбоцитарними препаратами повинен бути основою лікування. При своєчасному доступі до ферментозамісної терапії прогноз сприятливий.

Ключові слова: клініка хвороби Фабрі, діагностика хвороби Фабрі, лікування хвороби Фабрі

Хвороба Фабрі – це прогресуюче, спадкове, зчеплене з X-хромосомою захворювання, що характеризується спадковим дефіцитом ферменту лізосомальної α -галактозидази А та призводить до накопичення гліколіпідів в цитоплазмі і лізосомах клітин різних органів і тканин. Характерні

прояви: неврологічні (болі), шкірні (ангіокератоми), ниркові (протеїнурія, ниркова недостатність), серцево-судинні (кардіоміопатія, аритмія), кохлео-вестибулярні, цереброваскулярні (транзиторні ішемічні атаки, інсульти). В останні роки завдяки впровадженню нових методів лікування інтерес до хвороби Фабрі значно зріс. С хворобою Фабрі був зв'язав ряд помилок. Наприклад, довгий час дане захворювання вважалося поліорганною патологією. Сьогодні відомо, що хвороба Фабрі може протікати з ураженням як декількох, так і однієї системи (серцево-судинної, сечовидільної, нервової) [1]. Раніше вважали, що через рецесивне успадкування зчеплене з X – хромосомою більшість пацієнтів з хворобою Фабрі – чоловіки, а клінічні прояви у жінок або мінімальні, або відсутні. В наш час не викликає сумнівів той факт, що клінічна картина у жінок, які страждають на цю патологію, може бути такою ж яскравою, як у чоловіків. У минулому хвороба Фабрі описували як захворювання, дебютує на другому-третьому десятилітті життя. Зараз встановлено, що клінічні прояви хвороби можуть виникати в перші роки життя, а накопичення патологічного субстрату в клітинах організму, що призводить до розвитку симптомів, починається у внутрішньо-утробному періоді розвитку [2]. Хвороба Фабрі як і раніше відносять до рідкісних генетичних захворювань, оскільки її поширеність, за даними міжнародних досліджень, коливається від 1: 117 000 до 1: 476 000 живих новонароджених [3, 4]. З 2001 р в світовій медичній практиці при хворобі Фабрі використовують специфічну патогенетичну ферментозамісну терапію, що дозволяє при ранній діагностиці і своєчасному початку лікування вплинути на перебіг цього важкого, неухильно прогресуючого захворювання.

Хвороба Фабрі або хвороба Андерсона-Фабрі – спадкове захворювання, що відноситься до групи лізосомних хвороб накопичення, обумовлене значним зниженням активності або відсутністю ферменту α -галактозидази А. Дефіцит ферменту призводить до накопичення глоботріаозілцераміду і глікофосфоліпідів в лізосомах клітин різних органів, включаючи серце, нирки, нервову систему і ендотелій судин.

Вперше хвороба Фабрі була описана в 1898 р. двома дерматологами незалежно один від одного – Джоном Фабрі (J. Fabry) з Німеччини і Вільямом Андерсоном (W. Anderson) з Англії. Існує менш поширена назва захворювання – хвороба Андерсона – Фабрі. У дитячому віці захворювання проявляється болями в кистях і стопах, ангіоке-

ратомою гіпогідрозом, астенією. В більш старшому віці приєднуються біль у животі, ураження нирок, серця, можливі транзиторні ішемічні атаки, інсульт. Захворювання носить прогресуючий характер, супроводжується зниженням якості і тривалості життя. Смерть пацієнтів, як правило, настає на 4-м десятилітті життя від серцево-судинних, цереброваскулярних ускладнень або ниркової недостатності. [5]. Кількість зареєстрованих випадків від 1 на 476 000 до 1 в 117 000 [6]. Поява скринінгу новонароджених дозволила виявити несподівано високу поширеність захворювання в Італії, що становить від 1 до 3100 новонароджених [7]. У чоловіків і жінок з раннім інсультом частота хвороби Фабрі складала 4,2% – 2,15% відповідно, з гіпертрофією лівого шлуночка неясного походження – 0,9–3,9% , з термінальною нирковою недостатністю – 0,33% і 0,10% [8]

Причиною захворювання є різноманітні мутації в гені GLA, який кодує синтез ферменту α -галактозидази А. Ген знаходиться на довгому плечі Х-хромосоми (ділянка Xq22), тип успадкування хвороби – зчеплений з Х хромосомою, у зв'язку з чим частіше хворіють хлопчики і чоловіки. Вельми цікавим фактом є те, що жінки-носії мутантного гена можуть мати клінічну картину захворювання не менш важку ніж у гомозиготних чоловіків. Ця особливість хвороби Фабрі, можливо, пов'язана з феноменом інактивації «здорової» Х-хромосоми, описаним М. Ф. Lyon [9].

Ген GLA складається з 7 екзонів, протяжністю від 92 до 291 пар нуклеотидів. Дефекти гена GLA надзвичайно різноманітні, до теперішнього часу ідентифіковано 599 мутацій і поліморфізмів в гені GLA, в тому числі 435 патогенетичних «точкових» мутацій, що змінюють кінетичні властивості і стабільність галактозидази А. Більшість мутацій є унікальними для кожної сім'ї. Найбільш часто зустрічаються міссенс (76,4%) і нонсенс (16,4%) мутації. Більш протяжні делеції і інсерції виявляють значно рідше [10]

Недостатність лізосомального ферменту α -галактозидази А, кодованого GLA, викликає акумуляцію нейтральних сфінголіпідів з термінальними залишками α -галактозила в лізосомах різних тканин і фізіологічних рідин людського організму. Основним акумульованим сфінголіпідом є глоботриозилцерамід (Gb3). В організмі здорової людини Gb3, що є одним з продуктів розпаду старих еритроцитів, розщеплюється α -галактозидазою А на лактозу і лактозилцерамід.

У людини, що страждає хворобою Фабрі, Gb3 накопичується в ендотеліальних, периваскулярних і гладком'язових клітинах кровоносних судин, гангліюцитах вегетативної нервової системи, епітеліальних клітинах ниркових клубочків і каналців, кардіоміюцитах, в рогівці, в гістіоцитарних і ретикулярних клітинах сполучної тканини, що призводить до порушень функцій серцево-судинної системи, ниркової системи, нервової системи, шлунково-кишкового такту, шкіри, органів зору та слуху. Спроби дослідження генофенотипових кореляцій пов'язані з рядом труднощів: низькою

частотою виявлення захворювання, сімейним характером більшості мутацій. Існує гіпотеза, що крім специфіки окремих мутацій на формування фенотипу впливають і інші гени. Це припущення пов'язане з тим, що поліморфність клінічної картини з наявністю як важких, так і м'яких фенотипів має місце навіть у членів однієї родини [11].

Виділяють дві форми хвороби – класичну та атипичну (пізній початок, ізольоване ураження головного мозку, серця або нирок).

Головні симптоми хвороби Фабрі **Зовнішній вигляд**

Гомозиготні чоловіки часто мають характерний зовнішній вигляд, нагадують хворих з акромегалією – виступаючі супраорбітальні дуги і лобні горби, виступаюча нижня щелепа, збільшені губи, запале перенісся (з 12-14 років). Однією з ранніх найзамітніших ознак є ангіокератоми, дрібні червонувато-фіолетові не болючі папули. З віком кількість папул збільшується, деякі елементи висипу досягають до 10 мм. Найчастіша локалізація в ділянці губ, пальців рук і ніг, ано-генітальній ділянці (при досягненні статевої зрілості), хоча наявність ангіокератом не є специфічною ознакою, оскільки вони спостерігаються і при інших вроджених патологіях.

При офтальмологічному огляді з використанням щілинної лампи у хворих спостерігаються мутні золотисті вихороподібні відкладання субстрату в рогівці ока. На гостроту зору ці відкладення, як правило не впливають. Тривале використання амідарону викликає зміни в рогівці, що зникають при відміні препарату.

Больовий синдром

Біль незвичного характеру один з найчастіших і ранніх симптомів хвороби Фабрі. Розрізняють два види больового синдрому у пацієнтів з хворобою Фабрі:

- нейропатичний біль (постійний біль, печія, поколювання, відчуття постійного дискомфорту). Ці болі переважно локалізуються на стопах і долонях.

- больові кризи (приступи час від час виникаючого сильного пекучого болю, що локалізується в долонях та стопах і інколи поширюється на інші частини тіла, цей біль має настільки сильний та виснажливий характер, що може приводити до суїцидальних спроб). Фізичні навантаження, зміни температури навколишнього середовища та прийом алкоголю можуть провокувати приступи болю.

Вегетативні порушення

Спостерігається порушення потовиділення у частини хворих від гіпогідрозу до ангідрозу. Вважається, що причиною цього є пошкодження нервів та клітин потових залоз. В результаті чого хворі не переносять фізичних навантажень швидко втомлюються, відчувають перегрів навіть при помірних навантаженнях. Одночасно спостерігається зменшення слезовиділення і саливації, виражена ортостатична гіпотензія.

Зміни зі сторони нервової системи

Зі сторони центральної нервової системи високий ризик розвитку ішемічних (геморагічних) інсультів та минучих порушень мозкового крово-

обігу, в результаті протромботичних і оклюзійних порушень, які можуть спостерігатися в 27% випадків і в досить молодому віці з 12 років.

Інколи ранній інсульт є першим і єдиним проявом хвороби Фабрі:

– Інсульт або ТІА, задокументована невропатологом.

– Раптовий початок односторонньої втрати слуху.

– Гостра ішемічна оптична нейропатія, коли всі інші можливі причини були виключені

Тому обов'язково необхідно в'яснити причини всіх ранніх інсультів у чоловіків та жінок. Ішемія судин головного мозку – основний механізм ураження центральної нервової системи при хворобі Фабрі, характерні ішемічні інсульти переважно у вертебробазиллярному басейні.

Пацієнти відмічають зниження слуху, що може, як повільно прогресувати так і з'явитись раптово.

В психоемоційній сфері спостерігається виникнення депресій, тривожних розладів, зниження швидкості оброблення інформації та здатності до цілеспрямованих дій.

У пацієнтів з хворобою Фабрі може спостерігатися зниження температурної тактильної та холодової чутливості в кінцівках.

Порушення функції нирок

З'являється мікроальбумінурія, протеїнурія, ізостенурія, підвищена фільтраційна здатність нирок вже в ранньому віці. Порівняно із звичайними нефрологічними хворобами у хворих із хворобою Фабрі звично частіше нормальний артеріальний тиск, нормальний або біля нормального рівень креатиніну, мінімальна протеїнурія, що затруднює діагностику.

Прогресуюче відкладання ліпідів в клубочковій системі та епітеліальних клітинах нирок приводить до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності.

Порушення функції серця.

Стенокардичні болі, прискорене серцебиття, гіпертрофія лівого шлуночка, аритмії спостерігаються при хворобі Фабрі. При ехокардіологічному дослідженні виявляється прогресуюче потовщення мітрального та аортального клапанів потовщення міжшлуночкової перетинки. Розширення кореня аорти, порушення серцевої провідності, потовщення внутрішньої та середньої оболонки внутрішньої сонної артерії. В 1/3 пацієнтів спостерігається також суглобовий синдром, який нагадує ревматичний.

Діагностика хвороби Фабрі.

Діагностика включає комплексну клінічну оцінку пацієнта, збору сімейного анамнезу, в'яснити наявність родичів, що померли в молодості від серцевої та ниркової недостатності, оцінка його зовнішнього вигляду, стану нервової, серцево-судинної системи та нирок. Проведення ЕНМГ; ЕКГ; ЕхоКГ; МРТ головного мозку; ЕЕГ; ЗАК (лейкоцити, еритроцити, швидкість зсідання еритроцитів); ЗАС (протеїнурія, альбумінурія).

На МРТ головного мозку можуть бути присут-

ні характерні для хвороби Фабрі ознаки: На T2 та FLAIR зображеннях може бути присутній гіперінтенсивний сигнал в білій речовині фронтальних і тім'яних долей.

На T1 зваженому зображенні спостерігається високий сигнал в сірої речовини мозку глибинних структур, особливо заднього горбика таламусу. Ізольоване ураження заднього горбика таламусу вважається патогномічним для хвороби Фабрі.

На МРТ картині часто судинні мальформації, переважно представлені доліхоектазіями вертебро-базиллярної артерії

Специфічною лабораторною діагностикою є визначення активності альфа-галактозидази

А. При хворобі Фабрі активність альфа-галактозидази А в крові у чоловіків завжди знижена, а у жінок активність GLA може бути біля нижньої межі норми, або дещо нижче її, або нормальною. Аналіз активності ферменту може бути виконаний за допомогою використання швидкого та легкого у використанні методу – аналізу зразка сухої краплі крові (СКК або DBS – drybloodspot). Якщо при аналізі активності ферменту у чоловіків буде отриманий позитивний результат – зниження активності ферменту, необхідно провести генетичне тестування для підтвердження хвороби Фабрі. Для осіб жіночої статі разом з аналізом на активність ферменту паралельно необхідно провести аналіз на lyso-GL-3 (субстат, який накопичується у жінок, хворих на Хворобу Фабрі). Якщо один з аналізів буде позитивний – зниження активності ферменту або підвищення рівня lyso-GL-3, слід провести генетичне дослідження.

Лікування. При хворобі Фабрі застосовують симптоматичну терапію та ферментно замісну терапію, яка направлена на зниження вираженості та попередження симптомів хвороби Фабрі. Лікування антитромбоцитарними препаратами повинен бути основою лікування. При своєчасному доступі до ферментозамісної терапії прогноз сприятливий.

Список літератури

1. Germain D.P. (2010) Fabry disease. Orphanet J. Rare Dis., 5, 30.
2. Vedder A.C., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A. et al. (2006) Manifestations of Fabry disease in placental tissue. J. Inherit. Metab. Dis., 29, 106–111.
3. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum.Genet, 105(1–2), 151–156.
4. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA, 281, 249–254.
5. Zarate Y.A., Hopkin R.J. (2008) Fabry's disease. Lancet, 372 (9647), 1427–1435.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, et al. (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet, 105, 151-156.

7. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ (2006) High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*, 79, 31-40.
8. Warnock D. G., West M. L. (2006) Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*, 13, 138-147.
9. Lyon M. F. (1961) Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*, 190, 372-373.
10. Eng C. M., Desnick R. J. (1994) Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum. Mutat*, 3, 103-111.
11. Ashton-Prolla P, Tong B., Shabbeer J., Astrin K. H., Eng C. M., Desnick R. J. (2000) Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J. Investig. Med*, 48, 227-235.

Редкие причины возникновения инсультов у лиц молодого возраста

Борзенков С.И.

врач-нейрохирург высшей категории Броварской центральной районной больницы

Свиридова Н.К.

д.мед.н., профессор, зав. кафедры неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

Борзенкова Л.Н.

врач-невролог высшей категории Броварской центральной районной больницы

Резюме

К одной из причин, что может привести к возникновению инсульта у лиц молодого возраста относится болезнь Фабри. Это одно из редких, генетически – детерминированных заболеваний с X – сцепленным типом наследования, относящийся к группе лизосомных заболеваний накопления (синонимы: диффузная универсальная ангиокератома, наследственный дистонический липидоз, дефицит альфа-галактозидазы А). Генетика болезни Фабри обусловлена мутациями в гене GLA, характеризующееся значительным снижением активности или отсутствием фермента α -галактозидазы А. Эти отклонения приводят к накоплению гликофинголипидов, а именно церамида, который накапливается в цитоплазме или лизосомах клеток различных органов и тканей, нарушая их функцию, вызывая ишемию и фиброз тканей. Специфической лабораторной диагностикой является определение активности альфа-галактозидазы А. При болезни Фабри активность альфа-галактозидазы А в крови у мужчин всегда снижена, а у женщин

активность GLA может быть у нижней границы нормы, или несколько ниже ее, или нормальной. При болезни Фабри применяют симптоматическую терапию и ферментно заместительную терапию, которая направлена на снижение выраженности и предупреждения симптомов болезни Фабри. Лечение антиагрегационных препаратов должен быть основой лечения. При своевременном доступе к ферментозаместительной терапии прогноз благоприятный.

Ключевые слова: клиника болезни Фабри, диагностика болезни Фабри, лечения болезни Фабри

Rare causes of stroke in young people

Borzenkov S.

Doctor-neurosurgeon

Svyrydova N.

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

Borzenkova L.

Neurologist of the highest category of the Brovary Central District Hospital
Doctor-neurologist of the highest category of the Brovary Central District Hospital

Resume

One of the reasons that can lead to a stroke in young people is Fabry's disease. This is one of the rare, genetically determined diseases of the X – linked type of inheritance, belonging to the group of lysosomal diseases of accumulation (synonyms: diffuse universal angiokeratoma, hereditary dystonic lipodosis, deficiency of alpha galactosidase A). The genetics of Fabry disease is due to mutations in the GLA gene characterized by a significant decrease in the activity or absence of the enzyme α -galactosidase A. These deviations result in the accumulation of glycosphingolipids, namely, ceramide accumulated in the cytoplasm or lysosomes of cells of various organs and tissues, disrupting their function, causing ischemia and tissue fibrosis. A specific laboratory diagnosis is the determination of the activity of alpha-galactosidase A. In Fabry's disease, the activity of alpha-galactosidase A in men is always reduced, and in women, the activity of GLA may be near the lower limit of norm, or slightly lower, or normal. In Fabry disease symptomatic therapy and enzyme replacement therapy are used to reduce the severity and prevent the symptoms of Fabry disease. Antiplatelet therapy should be the basis of treatment. With timely access to enzyme replacement therapy, the prognosis is favorable.

Key words: Fabry Clinic, diagnosis of Fabry disease, treatment of Fabry disease

Неотложные состояния: патогенез и лечение лихорадки у детей

■ Боброва В. И.

д.м.н., профессор кафедры медицины неотложных состояний Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика

■ Никифоров С. Н.

врач медицины неотложных состояний (выездной бригады) пункта неотложной медицинской помощи Бучанской поликлиники Киевской области.

Резюме

В работе представлены понятия о температурном гомеостазе, ведущей роли гипоталамуса в механизме терморегуляции, этиология, патогенез лихорадки и её фармакотерапия у детей.

Ключевые слова: температурный гомеостаз, гипоталамус, лихорадка, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты.

По данным авторов, проводящих анализ карт выездов бригад экстренной и неотложной медицинской помощи, частой причиной обращаемости населения [23, 29, 43] является повышение температуры (5-8% среди взрослого населения и до 40% среди детей). Видимо, процент температурящих больных у врачей поликлиник на приёме и на вызовах на дом в процентном отношении к остальным больным составляет равную или ещё большую часть.

Известно, что температура является одной из пластических показателей гомеостаза [23, 29, 43]. Поддержание температуры тела, уровня глюкозы, кислотно-щелочной баланс, содержание макро- и микроэлементов в крови на определённом уровне необходимо для существования всех органов и каждой отдельной клетки организма. Для обеспечения стационарного состояния организма в процессе эволюции выработались разнообразные анатомические, физиологические и поведенческие особенности, служащие одной цели – сохранению постоянства внутренней среды. Способность организма сохранять постоянство

внутренней среды даже при больших изменениях внешних условий обеспечивает выживаемость организма и вида в целом и называется гомеостазом. (Термин гомеостаз в 1932 г. ввел американский физиолог Уолтер Кэннон) [23, 29, 43]. Температурный гомеостаз достигается выравниванием теплопродукции и теплоотдачи. Причём, теплообмен между организмом и внешней средой является неотъемлемым условием существования человека.

О ведущей роли гипоталамуса в механизме терморегуляции известно ещё с конца XIX века. Температурный гомеостаз организма поддерживается центром терморегуляции, расположенным в передней части гипоталамуса. Именно этот центр получает необходимую «информацию» о балансе или дисбалансе процессов теплообмена в организме через сеть периферических терморецепторов, которые активно реагируют на любые изменения температуры крови и активизируют нейроны центра терморегуляции, что в свою очередь координирует активность центров теплоотдачи и термопродукции, находящихся в гипоталамусе. Важную роль в этих физиологических процессах играет функциональное состояние органов внутренней секреции (гормоны щитовидной железы и надпочечников), интенсивность метаболических процессов, состояние сосудистого тонуса, скорость кровотока и многие другие факторы [1, 25].

В переднем гипоталамусе расположены нейроны, управляющие процессами теплоотдачи (они обеспечивают физическую терморегуляцию – сужение сосудов, потоотделение). Термочувствительные нервные клетки преоптической области гипоталамуса непосредственно «измеряют» температуру артериальной крови, протекающей через мозг, и обладают высокой чувствительностью к температурным изменениям (способны различать разницу температуры крови в 0,01°C). Отношение холодо- и теплочувствительных нейронов в гипоталамусе составляет 1:6, поэтому центральные терморецепторы преимущественно активируются при повышении температуры «ядра» тела человека (кровь и внутренние органы) [23, 24].

Задние отделы гипоталамуса имеют отношение к интеграции функции преимущественно эрготропной системы, осуществляющей приспособление к меняющимся условиям внешней среды. Нейроны заднего гипоталамуса управляют процессами теплообразования (они обеспечивают химическую терморегуляцию – усиление теплообразования, мышечную дрожь) [1, 25].

Организм ребёнка в разные периоды своего развития имеет определенные особенности формирования и становления иммунной, нервной и эндокринной систем, что, несомненно, связано с регуляторными центрами ЦНС, координирующими различные метаболические процессы в организме. Это касается и центра терморегуляции. Период раннего детства характеризуется физиологической незрелостью механизмов поддержания температурного баланса в организме. На температуру тела здоровых детей этого возраста оказывают влияние многие факторы, в том числе прием пищи, физическая активность, эмоциональное возбуждение, сон и др. Температурные колебания могут быть в пределах от 0,3 до 0,6 °C в течение нескольких часов. Особая термолабильность характерна для детей первого года жизни [16, 20].

В зависимости от дневных циркадных ритмов, нормальная температура тела колеблется от наиболее низкой 36,1 °C между 2:00 и 6:00 ночью и наиболее высокой 37,8 °C между 5:00 и 7:00 днем. Температура считается повышенной, если она превышает 37,2 °C подмышечная, 37,8 °C – оральная, 38,0 °C – ауральная и ректальная [7]. Нормальная температура тела выше у детей, чем у взрослых (наиболее высокая в раннем детском возрасте) [1, 28, 42].

Причиной повышения температуры тела человека может быть лихорадка.

Лихорадка (febris) – защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, что приводит к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма. Именно при воздействии на организм ребенка различных пирогенов (микробы, вирусы, другие патогенные раздражители) развивается температурная реакция, называемая лихорадкой. Известно, что вирусные респираторные заболевания в детском возрасте были, есть и, пожалуй, еще долго будут самыми распространенными болезнями, нередко требующими принятия экстренных медицинских мер, ибо, как правило, протекают с лихорадкой. Длительно сохраняющаяся на высоких цифрах температура тела, несомненно, опасна для ребенка и вызывает тревогу родителей. В связи с этим именно инфекционная лихорадка, особенно в раннем детском возрасте, остается ведущей причиной обращения за неотложной медицинской помощью [1, 28, 31, 37, 42].

Выделяют инфекционную (при инфекционных заболеваниях) и неинфекционную лихорадку, вы-

зываемую асептическим воспалением. С клинической точки зрения лихорадка – синдром, основным симптомом которого является повышение температуры тела – пирексия (от греч. πυρ – огонь, жар). Неверно ставить равенство между симптомом (повышением температуры тела – пирексией) и симптомами, объединенными единым патогенезом (лихорадкой).

Наиболее частой причиной лихорадки являются инфекционные пирогены (от греч. πυρ – огонь, жар + γενές – рожденный, рождающий) [25, 39]. Пирогены по происхождению могут быть экзогенными (бактериальные, небактериальные) и эндогенными (лейкоцитарными), а по механизму действия – первичными и вторичными.

Первичные пирогены могут образовываться в организме или проникать извне, являясь стимулом к образованию вторичных пирогенов, синтез которых закодирован в геноме лейкоцитов. Первичные пирогены опосредованно вызывают экспрессию генов, кодирующих синтез цитокинов в лейкоцитах. Следовательно, способность отвечать развитием лихорадки на повреждение генетически детерминирована через систему образования вторичных пирогенов. Лейкоцитарные (вторичные, истинные) пирогены относятся к классу цитокинов. В отсутствие патологического процесса лейкоциты не продуцируют, не содержат и не секретируют пирогены. Среди цитокинов лишь немногие имеют доказанное неспецифическое пирогенное действие. Это прежде всего интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухолей (ФНО), γ -интерферон (γ -ИФ) [15, 16, 44]. ФНО представлен в двух формах – α и β . Лихорадку вызывает ФНО- α . Вклад в развитие лихорадки ИЛ-6 и γ -ИФ невелик. Основным вторичным пирогеном принято считать ИЛ-1, который вырабатывается в лейкоцитах под влиянием первичных пирогенов. Цитокиновый каскад обеспечивает перестройку многих функциональных систем. Биологическая значимость происходящей перестройки состоит в сдерживании процессов повреждения и создании неблагоприятных условий для размножения микроорганизмов. Появление сонливости при развитии лихорадки также связывают с действием цитокинов на зоны мозга, ответственные за течение медленного сна. Повышение продукции синовиальной жидкости, боли в мышцах и костях также приписывают действию ИЛ-1.

Изолированное использование ИЛ-1 способно вызвать лихорадку, однако, по поводу его способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) до сих пор нет единого мнения. Ряд источников сообщает, что при развитии ответа острой фазы (воспаления) ИЛ-1 приобретает способность проникать в ЦНС. Другие источники сообщают, что ИЛ-1 не проникает через ГЭБ, а стимулирует выработку метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов) на уровне мозговых артериол и капилляров.

Простагландины, в первую очередь E1, ингибируют фермент фосфодиэстеразу (ФДЭ), разру-

шающую циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат (цАМФ), который накапливается в нейронах гипоталамуса, изменяет содержание внутриклеточного кальция, повышает чувствительность нейронов гипоталамуса к холоду. В результате смещается порог температурной чувствительности, и нормальная температура воспринимается как пониженная [7]. Повышение «установочной точки» активизирует гипоталамические триггеры холодового ответа на снижение потерь тепла (например, уменьшив кровоток в коже) и повышение теплопродукции (например, путем озноба). При достижении новой «установочной точки» механизмы по сохранению тепла начинают поддерживать новую установочную температуру.

Инфекционная лихорадка в педиатрической практике встречается наиболее часто. Она развивается под воздействием на центр терморегуляции пирогенов вирусной или бактериальной этиологии. Весьма сложен и неоднозначен механизм развития неинфекционной лихорадки, который включает сочетание эффектов различных факторов: нейрогенного (при травме, отеке мозга), психогенного (невроз, психические расстройства), рефлекторного (болевого синдром различного происхождения), эндокринного (гипертиреоз и др.). Каждый вариант лихорадки имеет свои особенности в патогенезе развития и в клинических проявлениях.

Лихорадочный процесс в своем развитии и течении проходит определенные стадии, имеющие важное значение для центральной нервной системы и всего организма в целом.

Первая стадия лихорадки представляет собой реакцию симпатической нервной системы, состояние, напоминающее клинику симпатоадреналового криза. Это стадия *подъема температуры* («*stadium incrementi*»). Клинически это проявляется сужением периферических сосудов, уменьшением притока теплой крови к коже и слизистым оболочкам, торможением потоотделения, снижением испарения, сокращением волосных луковиц, бледностью кожи, чувством озноба, «гусиной кожей», мышечной дрожью (так называемый сократительный термогенез). Происхождению этих проявлений способствует изменение стрессорного и гормонального фона, что проявляется повышением в крови уровня адреналина, глюкокортикоидов, аденозин-кортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона (СТГ), альдостерона. Последние вызывают подъем артериального давления, стимуляцию мочевого выделения и теплопродукции. Тепло вырабатывается в печени и в мышцах за счет усиления окислительных процессов. Теплопродукция осуществляется нейроэндокринной системой (в основном, гормонами надпочечников и щитовидной железы) через стимуляцию окислительных (катаболических) процессов (бурый жир, мышцы, печень). Этот процесс достаточно медленный, но теплопродукция в мышцах при «несократительном термогенезе» может возрастать в 5 раз. Этим объясняется

мышечная дрожь. В этой стадии особенно опасен быстрый подъем температуры, длительный спазм периферических сосудов, централизация кровообращения с нарушением кровоснабжения органов и систем. Подъем артериального давления, тахикардия, спазм периферических сосудов, с последующим развитием тканевого ацидоза, могут привести к гипоксии мозга, повышению внутричерепного давления и отеку мозга. Эту стадию называют «бледная лихорадка» [1, 23, 24, 25].

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

При неосложненном течении лихорадочного процесса, второй стадией является – *стадия стояния температуры на высоких цифрах* («*stadium fastigii*»). В этот момент, при сохраняющейся повышенной теплопродукции, включаются процессы теплоотдачи, т.е. влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы снижается, в то время, как влияние парасимпатической нервной системы возрастает. Клинически это проявляется расширением периферических кровеносных сосудов, исчезновением озноба, проявлением ощущения комфорта. Кожа становится горячей, гиперемированной. Наступает, так называемая, «розовая лихорадка». Эта стадия может длиться до нескольких часов и даже суток [1, 23, 24, 25].

Следующая, заключительная стадия лихорадки – *стадия падения высокой температуры* («*stadium decrementi*»). После прекращения действия пирогенов, центр терморегуляции восстанавливается в пределах того состояния, которое предшествовало проявлению лихорадки. «Установочная точка» снижается до нормального уровня. В этот момент преобладает теплоотдача испарением и потоотделением.

Снижение температуры может быть литическим (постепенным) или резким (критическим). Последний тип снижения температуры может сопровождаться резким снижением артериального давления, вплоть до коллапса, или больному может угрожать избыточная потеря хлоридов – «хлоридный криз» [1, 7, 9, 16, 23, 24, 25].

Известно, что ряд вирусов и бактерий обладают тропностью к гипоталамической области, то есть к центрам вегетативной нервной системы. Поражение этой области приводит к длительной гиперсимпатикотонии, которая, в свою очередь, вызывая централизацию кровообращения, может способствовать развитию шока. Вирусы, бактерии и их токсины действуют непосредственно на ткань головного и спинного мозга, на стенки сосудов. Они вызывают выработку организмом человека так называемых «биологически-активных веществ» (гистамин, серотонин, брадикинин и др.).

Признаком гиперсимпатикотонии, кроме выше описанных в первой стадии лихорадки, является

разница температуры на периферии (подмышечная область) и центральной температуры (ректальная) более чем 1 °С.

Биологическое значение лихорадки заключается в повышении естественной реактивности организма. Повышение температуры тела ведет к активации фагоцитоза, стимуляции острофазного ответа на воспаление, что в целом способствует активизации процессов образования антител.

Фармакотерапия лихорадки. Лечение лихорадки у детей имеет свои особенности. Это связано с несовершенством адаптационных механизмов детского организма, особенностями водно-электролитного и энергетического обмена, неполноценной лихорадочной реакцией у детей грудного возраста, ограничением списка фармакологических препаратов для применения в педиатрии и психологическим настроением родителей и окружающих.

Особо следует отметить, что даже при одинаковой температуре тела лихорадка у детей может протекать по-разному. Это объясняется патогенезом лихорадки. Целесообразно при оценке необходимости назначения лечения у детей учитывать стадию лихорадки, т.е. различать «бледную» и «розовую» лихорадку.

Жаропонижающая терапия, особенно у детей раннего возраста, претерпела в последние годы значительные изменения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (ВНО, 1993) и отечественными рекомендациями жаропонижающие препараты следует назначать, когда температура у ребенка превышает 39 °С (измеренная ректально) или 38,5 °С (измеренная подмышечно). Исключение составляют дети с риском развития фебрильных судорог, дети с тяжелым заболеванием легочной или сердечно-сосудистой системы и дети первых 2 мес. жизни.

Принимая во внимание анатомо-физиологические особенности детского организма и особенности патогенеза лихорадки, авторы статьи поддерживают предлагаемые рекомендации по назначению жаропонижающих средств:

1. Ранее здоровым детям: при температуре тела выше 39,0 °С, и/или при мышечной ломоте, и/или при головной боли.

2. Детям с фебрильными судорогами в анамнезе – при температуре тела выше 38,0–38,5 °С.

3. Детям первых 3 мес. жизни – при температуре тела выше 38,0 °С.

Раннее назначение антипиретиков показано также детям:

- с наследственными аномалиями обмена веществ;
- с судорогами в прошлом;
- при наличии признаков недостаточности кровообращения II ст. и более;
- при дыхательной недостаточности II ст. и более;
- при дегидратации;
- при длительной лихорадке;
- при тимомегалии 2-й ст. и более;

– при «бледной» лихорадке.

Необходимо учитывать аргументы против обязательного назначения жаропонижающих средств при любом подъеме температуры:

- лихорадка может служить единственным диагностическим и прогностическим индикатором заболевания;
- жаропонижающая терапия затушевывает клиническую картину заболевания, обеспечивая чувство ложной безопасности;
- лихорадочная реакция – защитная, усиливающая иммунный ответ;
- жаропонижающая терапия несет в себе и определенный риск, включающий побочные эффекты препаратов [31, 32, 33, 42, 43].

Известно, что в повседневной практике предпочтение отдается лекарственным средствам, относящимся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Механизм действия НПВП стал известен в 1971 году благодаря работам Дж. Вейна. В его основе лежит ингибирование фермента циклооксигеназы, и подавление синтеза простагландинов. Жаропонижающее действие НПВП связано с их влиянием на изофермент ЦОГ (ЦОГ-2), который синтезируется в условиях патологии (воспаления). Этим объясняется отсутствие жаропонижающего действия НПВП при нелихорадочном повышении температуры тела (например, при гипертермии, патологии эндокринной системы) [2, 5, 6, 10, 13, 22].

Почти все «классические» антипиретики относятся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Исключение составляет только парацетамол. В таблице №1 представлены все группы НПВП [43]. При выборе анальгетиков-антипиретиков для детей особенно важно ориентироваться на высокоэффективные препараты с наименьшим риском возникновения побочных реакций. Официально ВОЗ (1993) рекомендованы для использования в качестве безопасных и эффективных препаратов при терапии лихорадки у детей до 12 лет только парацетамол и ибупрофен. [2, 5, 6, 10, 13, 22].

Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни (с 3-месячного возраста). Рекомендованные разовые дозы: парацетамола 15 мг/кг, ибупрофена 5–10 мг/кг. Повторное использование антипиретиков возможно не ранее, чем через 4–5 ч, но не более 4 раз в сутки. Аргументы в пользу парацетамола в противовес ибупрофену и наоборот носят преимущественно соревновательный конкурентный коммерческий характер, и оба препарата имеют достаточно высокий уровень безопасности и приемлемый уровень эффективности.

Парацетамол (ацетаминофен) – производное парааминофенола, активный метаболит фенацетина. Основным отличием парацетамола от препаратов группы НПВП является практически полное отсутствие у него противовоспалительной активности. Жаропонижающее и обезболивающее действие парацетамола объясняется ингибированием циклоксигеназы (ЦОГ) в головном

мозге. Парацетамол, в отличие от НПВП, не нарушает активацию нейтрофилов. Он не влияет на дыхательную систему, не нарушает водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, не вызывает раздражение слизистой оболочки ЖКТ, не влияет на свертываемость крови.

При приеме внутрь препарат быстро и почти полностью всасывается, максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 30–60 минут, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1–4 часа [2, 5, 6, 10, 13, 22, 43].

Парацетамол хорошо переносится и в рекомендованных дозах редко вызывает побочное действие, однако возможны тошнота, рвота, боль в эпигастрии, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке); редко – анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Имеется значительный интервал между терапевтической и токсической дозой – более 10 раз. Между величиной данного интервала и возрастом ребенка имеется обратная зависимость, что связано с особенностями метаболизма парацетамола. У детей в возрасте до 9–12 лет преобладает сульфатирование парацетамола, а в более старшем возрасте – глюкуронирование. Сульфат парацетамола значительно менее токсичен, чем конъюгированный глюкуро-нид [5]. Токсическое действие препарата проявляется при приеме его в дозе около 150 мг/кг для взрослых и около 200 мг/кг для детей младше 9–12 лет. Однако в некоторых случаях применение парацетамола в терапевтической дозе (или несколько большей) сопровождается повышением содержания в крови аминотрансфераз. Пара-

цетамол единственный антипиретик, имеющий специфический антидот (ацетилцистеин), который может быть использован при передозировке.

Ибупрофен – производное пропионовой кислоты, обратимый неселективный ингибитор ЦОГ. По силе своего противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего действия сходен с аспирином, однако лучше переносится пациентами, чем аспирин. Учитывая, что ибупрофен, как и ацетилсалициловая кислота, оказывает периферическое и центральное действие на ЦОГ, то спектр побочных реакций у данных препаратов схожий. Профиль безопасности ибупрофена выше, чем у ацетилсалициловой кислоты, но несколько ниже, чем у парацетамола. Поэтому ВОЗ рекомендует для детей ибупрофен в качестве антипиретика второго ряда.

Ибупрофен быстро всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 45 минут, $T_{1/2}$ составляет 1–4 часа. Препарат выпускается в таблетках, сиропе и в ректальных свечах [2, 5, 6, 10, 13, 22, 43].

Интервал между терапевтической и токсической дозой у ибупрофена самый широкий. Так, если токсические эффекты ацетилсалициловой кислоты проявляются при ее концентрации в плазме крови равной 0,5 мкг/мл, парацетамола от 50 мкг/мл, то у ибупрофена от 300 мкг/мл. Важно так же, что при передозировке ибупрофена не развиваются необратимые изменения внутренних органов (в том числе и печени).

Известно, что не все НПВП в плане безопасности и эффективности равнозначны.

Таблица 1

Нестероидных противовоспалительные препараты [43]

Производные	Медпрепараты
<i>Кислот</i>	
Салициловой	Ацетилсалициловая кислота, аспизол, ацелизин, минисал, терапин, кардиоаспирин, аспирин С, натрия салицилат
Индолуксусной	Индометацин (метиндол, индоцид и др.), сулиндак (клинорил)
Фенилуксусной	Диклофенак натрия (вольтарен, наклофен, диклонат, диклоберл, ортофен и др.), фенклофенак и др.
Пропионовой	Ибупрофен (нурофен), кетопрофен (кетанов), напроксен (напросин), тиопрофеновая кислота (сургам)
Антраниловой	Мефенаминовая кислота
Изоникотиновой	Нифлуминовая кислота (нифлурин, доналгин), амизон
<i>Другие группы</i>	
Пирозолон	Амидопирин, метамизол (анальгин), фенилбутазон (бутадион), реопирин (пирабутол)
Оксикамы	Пироксикам, мелоксикам (мовалис)
Сульфонанилидов	Нимесулид (месулид, найз, нимесил, нимулид)
Анилина	Парацетамол (ацетаминофен, панadol, тайленол, эффералган)
Другие химические группы	Кеторолак (кетанов, кетолонг), целексисиб (целебрекс)

Недопустимо применение нимесулида ввиду его гепатотоксичности. Сегодня нимесулид и его генерики не рекомендованы в качестве антипиретиков детям до 12 лет.

Из списка жаропонижающих ввиду их токсичности исключен и фенацетин. Последний, к сожалению, входит в состав ректальных свечей Цефекон, а амидопирин – входит в состав свечей Цефекон-М. Применять эти свечи при лечении детей опасно.

Метамизол натрия (МН) (анальгин) – производное пиразолона, неселективный обратимый ингибитор ЦОГ, преимущественно периферического действия. В большинстве стран, запретивших или существенно ограничивших применение препарата, учитывалось в первую очередь его миелотоксическое действие. Однако исследования, проведенные в Германии, показали, что частота развития такого осложнения, как судистый шок, встречается при использовании МН примерно в 10 раз чаще, чем агранулоцитоз [5, 43]. Смертность при развитии данного осложнения составляет 30–50%. Быстрота, выраженность и «необратимость» шока при использовании препарата объясняется его разрушающим действием на клетки эндотелия сосудов. По-видимому, тот же механизм лежит в основе выраженного и быстрого снижения температуры тела у детей, являющегося частью клинической картины коллапса. Как и другие производные пиразолона, МН может вызвать тяжёлые кожные осложнения – синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) и Стивенса – Джонса (злокачественная экссудативная эритема). Описаны случаи развития Синдрома внезапной смерти у детей после приёма метамизола.

К сожалению, в аптечной сети Украины в свободном доступе есть ректальные свечи Анальгин и Анальдим (анальгин с димедролом). Даже для детей раннего возраста!

К сожалению, в нашей стране МН (анальгин) *de facto* является основным антипиретиком для оказания помощи детям с лихорадкой на догоспитальном этапе. **В ургентных ситуациях, таких как высокая температура при лихорадке, острые боли в послеоперационном периоде и др., не поддающиеся иной терапии, допустимо парентеральное использование анальгина и метамизол-содержащих препаратов, в том числе и у детей.**

Нередко у детей с «бледной» лихорадкой, то есть выраженными клиническими признаками централизации кровообращения с нарушениями микроциркуляции, применение НПВП для снижения температуры тела либо неэффективно, либо недостаточно эффективно. В таких случаях, принимая во внимание патогенез происходящих в организме процессов, назначаются препараты из группы фенотиазин (пипольфен, прометазин) в дозе 0,25 мг/кг (разовая доза), через каждые 6–8 ч. Эти препараты понижают возбудимость ЦНС, расширяют периферические сосуды, устраняя таким образом нарушения микроциркуляции и увеличивая потовыделение. Применяют

их внутривенно или внутримышечно. В качестве первого назначения детям с клиническими признаками централизации кровообращения можно также использовать сочетание таких препаратов, как папаверин и дибазол (детям раннего возраста – 0,2 мл/год жизни на введение, старшим детям – 0,1 мл/год жизни на введение, с частотой введения не более 3–4 раз в сутки). Нередко при этих состояниях назначают сосудорасширяющие средства – никотиновую кислоту по 1 мг/кг на прием одновременно с НПВП. Расширение сосудов при ее использовании происходит опосредованно, через активацию кининов, гистамина и простагландина D2. Чаще всех препаратов с сосудорасширяющим действием в педиатрии используется дротаверина гидрохлорид (ношпа) – 0,1 мл/год жизни на введение. Механизм «вазоактивного» действия дротаверина гидрохлорида связан с ингибированием фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ). В результате в гладкомышечных клетках увеличивается содержание циклического 3',5'-аденозинмонофосфата. Возможно, что он ингибирует активность киназы легких цепей миозина или усиливает поглощение Ca²⁺ саркоплазматическим ретикуломом и понижает тонус гладких мышц (в том числе в сосудах) [28, 29].

Мощным жаропонижающим эффектом обладают стероидные гормоны (преднизолон 1–2 мг/кг/сутки разделить на 2–3 приема).

При благоприятном течении лихорадки подьём температуры прекращается при определённом показателе и наступает вторая стадия – стояние температуры («розовая лихорадка»). Прекращается озноб, кожные покровы становятся розовыми и теплыми, ладони и подошвы в том числе. В этот период можно использовать физические методы охлаждения.

С появлением потливости наступает третья стадия лихорадки. Температура снижается за счёт усиления теплоотдачи влажной кожи. Развитие так называемого «хлоридного криза», как и развитие коллапса за счёт децентрализации кровообращения нередко являются причинами резкого ухудшения самочувствия и состояния больного. Обильное потовыделение требует контроля не только потребляемой в этот момент жидкости, но и её качественного состава. Идеальными по содержанию всех минералов являются препараты, используемые при приготовлении растворов для пероральной дегидратации. К таковым относятся регидрон, гастролит, оралит, хумана-электролит и пр.

Помощь ребенку с лихорадкой необоснованно принято относить к разряду неотложной. В связи с чем, в нашей стране она оказалась прерогативой сотрудников Скорой помощи. В силу сложившихся традиций, проведение неотложной помощи бригадами СМП, осуществляется преимущественно с применением инвазивных манипуляций (парентерального введения антипиретика). В большинстве случаев инъекция не оправдана. Она всегда причиняет страдание и боль ребенку,

сохраняющуюся на протяжении нескольких дней. Парентеральное введение почти всегда подразумевает участие медицинского работника, а следовательно, повышает затраты на здравоохранение. Кроме того, любая инъекция делает значимым пресловутый человеческий фактор, тая потенциальную угрозу развития ятрогенных осложнений.

Важную роль в оценке состояния лихорадящего ребёнка и объёма необходимой ему помощи, играет так называемая «*лихорадкофобия*».

В 1980 Schmitt обнаружил, что у родителей имеется много заблуждения относительно лихорадки, которая наблюдается у их детей. В частности его исследование показало – 94% родителей уверены в том, что лихорадка может дать побочные действия, а 18% убеждены, что лихорадка 39°C и выше чревата повреждением мозговой ткани. Он обозначил это заблуждение термином лихорадкофобия (*fever phobia*). Данное предубеждение относительно лихорадки продолжает существовать еще спустя 35 лет. Особенно часто, это заблуждение наблюдается у родителей детей школьного возраста, родителей с высоким социально-экономическим статусом, и даже среди опытных медицинских сестер педиатрических отделений интенсивной терапии. Педиатры могут испытывать чрезмерную тревогу по поводу лихорадки у их пациентов так как на них влияют предубеждения пациентов относительно лихорадки. Наблюдения показывают, что, 65% педиатров считают, что сама по себе лихорадка может быть опасна для детей и 60% уверены, что лихорадка 40°C и выше может привести к серьезным осложнениям, таким как судороги, повреждение мозга и смерть. Во время визита в офис педиатра, необходимо уменьшить беспокойство родителей по поводу лихорадки, родителей нужно образовывать относительно показаний к лечению лихорадки, например для устранения дискомфорта. Родители должны быть уверены в том, что повреждение головного мозга не угрожает их детям. Должны быть всесторонне обсуждены приведенные выше показания для лечения лихорадки и надлежащие дозы антипиретиков. Лечение лихорадки в случае необходимости, должно предприниматься педиатром четко представляющим патогенез и роль в течении заболевания (www.int-pediatrics.org *International Pediatrics*/Vol. 20/No. 2/2005 95).

Выводы

Несмотря на значительно распространённую причину к вызову, лихорадка остаётся сложной темой и часто вызывает много вопросов по адекватности назначаемой при этом терапии;

Основной группой медпрепаратов с жаропонижающим эффектом являются нестероидные противовоспалительные препараты;

Значительную роль в частоте обращаемости по причине лихорадки и в объёме назначаемой терапии играет «*лихорадкофобия*».

Список литературы находится в редакции журнала

Невідкладні стани: патогенез і лікування лихоманки у дітей

Боброва В.І.

д.мед.н., професор кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Нікіфоров С.М.

лікар медицини невідкладних станів пункту невідкладної медичної допомоги Бучанської поліклініки Київської області.

Резюме

В роботі представлені поняття про температурний гомеостазі, провідну роль гіпоталамуса в механізмі терморегуляції, етіологія, патогенез лихоманки і її фармакотерапія у дітей.

Ключові слова: температурний гомеостаз, гіпоталамус, лихоманка, лікування, нестероїдні протизапальні препарати.

Emergency conditions: pathogenesis and treatment of fever in children

Bobrova V.

Department of Emergency Medicine Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Nikiforov S.

doctor of medicine of emergency states (exit crew) of the point of emergency medical aid of the Budchan polyclinic of the Kiev region.

Summary

The paper presents the concepts of temperature homeostasis, the leading role of the hypothalamus in the mechanism of thermoregulation, etiology, the pathogenesis of fever and its pharmacotherapy in children.

Key words: temperature homeostasis, hypothalamus, fever, treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs

УДК 617.546+616.8-009

Роль вітамінів групи В при лікуванні болю в спині

■ Свиридова Н.К.

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

Резюме

У 2018 році проведено аналіз даних епідеміологічних досліджень, які надали інформацію про поширеність болю в спині і виявили індивідуальні, психосоціальні та професійні фактори ризику виникнення цієї патології. Важливо, що при виборі тактики лікування слід обов'язково враховувати ризик ускладнень при наявності мультиморбідної патології у пацієнтів з гострим або хронічним больовим синдромом. Підвищення ефективності та безпеки терапії на підставі використання нестероїдних протизапальних препаратів, ризик яких можна звести до мінімуму, пов'язаний з включенням вітамінів групи В. Результати різних по дизайну клінічних досліджень, присвячених використанню комплексу вітамінів групи В, показали достовірне зниження вираженості больового синдрому та значне поліпшення рухових функцій, регрес чутливих порушень.

Ключові слова: комплекс вітамінів групи В, біль в попереку, біль в спині, мультиморбідність, поліфармакотерапії, лікування гострого болю, лікування хронічного болю.

У 2018 році проведено аналіз даних епідеміологічних досліджень, які надали інформацію про поширеність болю в спині і виявили індивідуальні, психосоціальні та професійні фактори ризику виникнення цієї патології. Доведено, що психологічні фактори відіграють важливу роль для пацієнта при переході від гострого до хронічного болю. Доведено, що є генетична схильність до цієї патології, оскільки доведено зв'язок між захворюванням міжхребцевого диска і мутація-

ми генів. Хоча досягнутий прогрес в оцінці ролі генетичних мутацій при порушеннях, таких як радикулярний біль, все ж необхідні подальші дослідження генетичних і екологічних факторів для вибору ефективної тактики лікування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) використовуються у всіх світових рекомендаціях при болях в спині і визнані найбільш ефективною стратегією при виборі тактики лікування. Спектр показань до їх застосування досить широкий і включає неврологічні захворювання запального генезу, гострий та хронічний больовий синдром різної етіології, ревматичні і неревматичні захворювання, гостре і хронічне ураження опорно-рухового апарату. Побічні ефекти НПЗП часто відзначаються внаслідок широкого їх застосування, тому при тривалому або неконтрольованому їх використанні часто виникають ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), центральної нервової системи, нефротоксичність, гепатотоксичність, ототоксичність, алергічні реакції або інші побічні ефекти. Отже, індивідуальна оцінка факторів ризику для кожного конкретного пацієнта, оцінка використання і вибору НПЗП, детально визначений призначення селективних і високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, а також використання при лікуванні пацієнтів групи підвищеного ризику мизопростолу, призначення блокаторів H₂-рецепторів або інгібіторів протонної помпи дозволяє істотно знизити ризик розвитку індукованих з боку НПЗП ускладнень [10, 11].

З огляду на, що при виборі тактики лікування слід обов'язково аналізувати ризик ускладнень, який підвищується при наявності мультиморбідної патології у пацієнтів з гострим або хронічним больовим синдромом [2], підвищення ефективності і безпеки лікування на підставі використання НПЗП пов'язано з включенням в терапевтичний алгоритм лікування вітамінів групи В, що показало достовірно ефективний результат. Аналіз багатьох, різних по дизайну клінічних досліджень, присвячених використанню комплексу

вітамінів групи В при лікуванні хронічних болів в спині і тунельних синдромів, показав достовірне зниження вираженості больового синдрому та значне поліпшення рухових функцій, а також регрес чутливих порушень, що є більш ефективною схемою лікування, ніж монотерапія з використанням нестероїдних протизапальних препаратів.

Чому сьогодні знову стала активно обговорюватися стратегія лікування пацієнтів з використанням вітамінів групи В?

У 2018 році вийшла робота Miller J.W. і співавторів [16], яка викликала широкий інтерес у зв'язку з проведенням аналізом розвитку коморбідних захворювань, пов'язаних з дефіцитом вітаміну В12, викликаним інгібіторами протонної помпи, антагоністами H₂-рецепторів і метформіном, що впливає на концентрацію вітаміну В12 в сироватці крові шляхом пригнічення поглинання вітаміну. Це призводить до підвищених концентрацій в крові гомоцистеїну і метилмалонової кислоти з подальшим розвитком патологій, включаючи мегалобластичну анемію, периферичну невропатію і когнітивну дисфункцію. В експериментальній роботі по вивченню ефектів комбінації вітамінів В1, В6 і В12 при больових синдромах показано інгібування ноцицептивних відповідей, викликаних формальдегідом, яке не змінюється після введення налоксону [1]. Висунуто припущення, що антиноцицептивний ефект комбінованого вітамінного комплексу може бути обумовлений інгібуванням синтезу і/або блокуванням дії запальних медіаторів. У багатьох роботах підкреслюється, що як комбінація, так і окреме застосування вітамінів В1, В6 і В12 мають анальгетичну дію. Показано, що комплекс вітамінів групи В підсилює дію норадреналіну і серотоніну (антиноцицептивних нейромедіаторів), а на експериментальних моделях показано зниження ноцицептивних відповідей не тільки в задньому розі спинного мозку, але і в зоровому горбі, який відноситься до підкоркових відділів головного мозку [1].

В іншій роботі 2018 року відображено [17], що на ефективність лікування больового синдрому, наприклад, у пацієнтів з ревматоїдним артритом, впливають коморбідні аутоімунні захворювання (захворювання щитовидної залози, дефіцит вітаміну В12, цукровий діабет, гіперпаратиреоз). При терапії болю у пацієнтів із захворюваннями щитовидної залози та іншими супутніми аутоімунними захворюваннями ($P < 0,001$) отримано значно низький ефект на лікування в порівнянні з пацієнтами без аутоімунних захворювань в анамнезі. Доведено, що неврологічні синдроми, пов'язані з дефіцитом вітаміну В12, викликають розвиток мієлопатії, невропатії, атрофії зорового нерва. Периферичну невропатію можна спостерігати у 25% пацієнтів з дефіцитом вітаміну В12 [18]. Патогенез таких невропатій являє собою складний механізм розвитку, при якому астроцити і мікроглії грають ключову роль в розвитку і прогресуванні ушкодження мієліну з форму-

ванням невропатій при дефіциті вітаміну В12: 76% – складають аксональний тип пошкодження, а 24% – демієлінізуючий тип невропатій [19]. Рання діагностика має вирішальне значення, оскільки відповідь на лікування залежить від ступеня комплексу і термінів замісної терапії [20]. Ще одним частим ускладненням в неврологічній практиці є атрофія зорового нерва, яка характеризується симетричною, безболісною та прогресуючою втратою зору. Позитивну клінічну відповідь відновлення, викликану дефіцитом В12, можна спостерігати протягом перших трьох місяців лікування [18]. Дефіцит кобаламіну може також проявлятися при нейропсихіатричних синдромах: розладах настрою (депресія, манія), синдром хронічної втоми і психоз [21]. У патогенезі розвитку депресії грають роль порушення реакцій метилювання в центральній нервовій системі, які необхідні для продукування моноамінових нейротрансмітерів, фосфоліпідів і нуклеотидів [22,23]. Доведено кореляція між дефіцитом вітаміну В12 і розвитком депресивних симптомів у пацієнтів похилого віку [24,25]. Ці дані завжди слід враховувати при виборі тактики лікування хронічного больового синдрому, оскільки він часто супроводжується депресивними епізодами. Проспективне дослідження амбулаторних пацієнтів з депресивним розладом показало, що високі дози вітаміну В12 корелюють з найкращою відповіддю на лікування депресії [26].

Ще одним важливим стратегічним напрямком в лікуванні болю є дослідження, в яких доведено, що вітаміни групи В у великих дозах мають анальгетичні властивості, а це посилює знеболюючі ефекти при одночасному їх використанні з простими анальгетиками або НПЗП. Позитивні результати такої комбінації були отримані в лікуванні м'язово-скелетної і нейропатичного болю [1]. Наприклад, є дослідження, що показують ефективність вітамінів групи В, які підсилюють анальгезію при одночасному їх застосуванні з диклофенаком у пацієнтів при гострих болях в спині. Наприклад, в дослідженні Levin O.S. і співавторів (2016) [8] був показаний ефект використання комплексу вітамінів групи В у пацієнтів з вертеброгенною попереково-крижовою радикулопатією, при якій тривалість вираженої болю спостерігалася протягом 1 місяця або довше. У представленій роботі пацієнти були рандомізовані на 2 групи: в основній групі використовували комплекс вітамінів групи В в комбінації з диклофенаком; пацієнти контрольної групи отримували тільки диклофенак. Ефективність лікування оцінювалася тривалий період за клінічними шкалами на 10-й і 24-й дні, і за результатами в телефонному режимі через 3 і 6 місяців [8]. Тенденція до підвищення ефективності лікування була достовірно вище в основній групі і спостерігалася під час усіх періодів спостереження, але різниця досягла рівня статистичної значущості лише до 24-го дня. Оцінка якісних характеристик невропатичного болю показала зниження її ін-

тенсивності і відновлення чутливості у пацієнтів основної групи. Наприклад, значне або помірне поліпшення відзначалося у 66% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, і тільки у 34% пацієнтів, які отримували диклофенак. На 3-му місяці лікування статистична різниця між групами була ще більш виражена (біль була відсутня або була мінімальною у 63% пацієнтів основної групи і 34% контрольної групи). Результати показали, що посилення знеболюючого ефекту диклофенаку при використанні вітамінів групи В призводить до швидкого і довготривалого регресу больового синдрому у пацієнтів з попереково-крижовою радикулопатією [8].

Ефективність комплексного використання диклофенаку і вітамінів групи В для лікування вираженого больового синдрому на тлі дегенеративного ураження поперекового відділу хребта і ревматичних порушень, показана ще в одному дослідженні [9], де у 238 пацієнтів з вираженим болем порівнювали клінічну ефективність використання диклофенаку (50 мг) з комбінованою терапією (диклофенак 50 мг і комплекс вітамінів групи В) протягом 2-х тижнів. 29 пацієнтів достроково припинили лікування в результаті поліпшення (наступ ремісії і зниження інтенсивності болю), причому 65,6% з них були в групі комбінованої терапії, а решта 34,4% ставилися до групи, яка приймала диклофенак. Важливим аспектом в оцінці терапії була відповідь пацієнта на зниження больових симптомів, які, на додаток до їх суб'єктивною оцінкою, були відображені в результатах тесту «Анкета Норре Pain». Результати дослідження достовірно довели позитивний вплив вітамінів групи В на зниження болю і продемонстрували посилення знеболюючого ефекту диклофенаку [9].

Також, при виборі тактики лікування, слід враховувати ризик взаємодії препаратів [3], оскільки пацієнти з болем в попереку мають як суб'єктивні, так і об'єктивні зміни функціонального стану, що перешкоджають виконанню повсякденній діяльності, що справляє негативний вплив на якість життя хворого [4,5]. Метою роботи M. Geller і співавт. була оцінка результатів дослідження DOLOR (2016). Було проаналізовано база даних оцінки клінічного стану всіх пацієнтів з болем у попереку (статистична значимість $p < 0,05$ і довірчий інтервал 95%) [3,6]. Було доведено, що протягом усього періоду лікування відзначається достовірна кореляція між динамікою показників по тесту Шобера і іншими шкалами оцінювання вираженості болю в групах лікування. Доведено, що комбінована терапія (диклофенак і вітаміни В 1, В 6 і В 12) показала достовірне ($p < 0,05$) позитивний вплив на відновлення мобільності серед пацієнтів з болем у попереку і забезпечила поліпшення функціонального стану і якості життя [3]. Важливою основою і метою дослідження було визначення кількості пацієнтів зі зменшенням болів після 3 днів лікування люмбаго. Період дослідження тривав не більше 7

днів. Якщо було досягнуто достатнього зменшення болю (визначали за візуальною аналоговою шкалою < 20 мм і задоволеності пацієнта), випробовувани могли відмовитися від лікування через 3 або 5 днів. Всі 372 пацієнта були розподілені по групах лікування: 1 група (50 мг диклофенаку плюс 50 мг тіаміну, 50 мг піридоксину і 1 мг ціанкобаламіну) – 187 пацієнтів і 2 група (50 мг диклофенаку) – 185 пацієнтів. Після 3-денного лікування статистично більша частка пацієнтів в 1 групі ($n = 87, 46,5\%$), ніж у 2 групі ($n = 55, 29\%$), припинила дослідження через успіх лікування ($\chi^2: 12,06$; $p = 0,0005$). Крім того, комбінована терапія дала найбільш ефективні результати в зменшенні болю, поліпшенні мобільності і функціональності. Профіль моніторингу безпеки лікарських засобів протягом усього випробування був в межах очікуваного профілю безпеки диклофенаку. Зроблено висновок, що комбінація диклофенаку з вітамінами групи В перевершувала монотерапію диклофенаком при лікуванні люмбаго після 3 днів лікування. Не було відмінностей в профілі безпеки між двома дослідницькими групами [27].

Ще одним з актуальних напрямків лікування є купірування неспецифічного болю в спині. У багатьох роботах оцінені дані про механізми розвитку больових станів і аналіз анальгетичних алгоритмів лікування пацієнтів з корінцевими синдромами, включаючи фармакологічну і нефармакологічну корекцію [6,7, 21, 24, 26]. Вплив структурних модифікуючих препаратів на зниження неспецифічного болю в спині порівнювали з НПЗП-терапією в комбінації з вітамінами групи В і хондропротекторами. Для оцінки об'єктивності зниження болю, тяжкості болю і оцінки ефективності терапії використовували візуальну аналогову шкалу. Результати дослідження впливу лікарських засобів для полегшення неспецифічної болі в спині показали, що при лікуванні болю поєднання нестероїдних протизапальних препаратів, вітамінів групи В і хондропротекторів може забезпечити швидку реабілітацію пацієнтів з корінцевим больовими синдромами і поліпшити якість життя пацієнтів [7]. Важлива перевага і використання препаратів, що містять комплекс вітамінів В1, В6 і В12, полягає в зниженні їх дефіциту при різних патологічних процесах і потенціювання ефектів НПЗП, що підтверджено клінічними даними.

У зв'язку з ключовою роллю вітамінів групи В при ураженні нервової системи, прийнято говорити про наявність у них нейротропних ефектів. Наприклад, вітамін В1 (тіамін), робить істотний вплив на процеси регенерації пошкоджених нервових волокон, бере участь в забезпеченні енергетичних процесів в нервових клітинах, нормалізує функцію аксоплазматичного струму, впливаючи на функціональний стан клітинної мембрани. Різко виражений дефіцит вітаміну В1 призводить до накопичення надлишків піривиноградної кислоти, що проявляється ураженням пе-

риферичної нервової системи (неврити і м'язова атрофія). Крім того, вітамін В1 бере участь в синаптичній передачі нервових імпульсів, впливаючи на вивільнення ацетилхоліну з нервових клітин, має антихолінестеразну активність, що покращує нервово-м'язову провідність. Це широко використовується в клінічній практиці при розвитку дегенеративних змін нервових закінчень, що супроводжується ураженням чутливих волокон і проявляється відчуттям поколювання, оніміння і болі по ходу нервів. При прогресуванні таких порушень розвиваються контрактури, атрофії і паралічі нижніх і верхніх кінцівок. Слід врахувати, що патоморфологічні зміни в сірій речовині головного мозку, локалізовані переважно навколо шлуночків мозку, при недостатності тіаміну мають вигляд вогнищевих крововиливів з проліферацією клітин ендотелію судин і нейроглії.

Вітамін В6 є коферментом для амінокислотних декарбоксилаз і амінотрансфераз, що беруть участь в регуляції білкового обміну, що необхідно, в першу чергу, для метаболізму амінокислот, синтезу нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну). Вітамін В6 бере участь в розщепленні холестерину, синтезі сфінгозина – структурного елементу мембрани нервового волокна, що також необхідно враховувати при різній патології.

Вітамін В12 бере участь в білковому, жировому і вуглеводному обміні, запобігає жирове переродження печінки, сприяє зниженню рівня холестерину в крові і його виведенню з кровоносних судин. Стимулюючи синтез білка, нормалізує процеси росту і розвитку організму, регулює гомеостаз. Застосування вітаміну В12 в при больовому синдромі сприяє ремієлінізації нервового волокна і зниженні інтенсивності больового синдрому. Вітамін В12 є кофактором ферменту гомоцистеїнметилтрансферази, що бере участь у перетворенні гомоцистеїну в метіонін. Метіонін важливий для синтезу фосфоліпідів і мієлінової оболонки нейронів, тому дефіцит вітаміну В12 супроводжується неврологічною симптоматикою (прикордонні психічні розлади, поліневрити, фунікулярний мієлоз – ураження спинного мозку). Дефіцит Вітаміну В12 пов'язаний з накопиченням гомоцистеїну, підвищений рівень якого в даний асоційований з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Наприклад, дані мета-аналізу 19 рандомізованих досліджень, представлений ще в 2012 році [12] показали, що у пацієнтів, на тлі недостатності вітамінів групи В, спостерігається підвищення гомоцистеїну, що тягне за собою додатковий розвиток серцево-судинної патології та інсульту. Оpubліковані дані впливу вітамінів групи В включили 47921 учасника, де оцінили гомоцистеїн плазми крові і була виявлена достовірна різниця показників в групі пацієнтів, які отримували вітаміни групи В. Доведено підвищений ризик розвитку захворювань в групі, що одержує плацебо: 0,98 (0,94–1,03) для серцево-судинних захворювань, 0,98 (0,92–1,05)

для ішемічної хвороби серця, 0,97 (0,90–1,05)) для інфаркту міокарда, 0,88 (0,82–0,95) для інсульту, 0,97 (0,91–1,02) для серцево-судинної смертності 0,99 (0,95–1,04) і для смертності від усіх причин. Був зроблений висновок, що комплекс вітамінів групи В має виражену захисну дію від інсульту, ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інфаркту міокарда серцево-судинної смертності. Підвищення в плазмі крові гомоцистеїну є маркером субоптимального статусу В-вітаміну і таке збільшення тягне за собою запалення або ендотеліальну дисфункцію [12]. Пряма оцінка запалення при атеросклеротичних ураженнях утруднена, але реакція запальних біомаркерів на вітаміни групи В може служити доказом концепції прозапальної дії вітамінів групи В [13, 14].

Виразність болю в спині і вибір тактики лікування з використанням НПЗП актуальний і у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі при хронічній нирковій недостатності. Водорозчинні вітаміни (наприклад, фолат, вітаміни В6 і В12) і гомоцистеїн можуть бути знижені під час гемодіалізу, але неясно, чи пов'язана втрата цих вітамінів з концентрацією гомоцистеїну в плазмі до і після лікування. У 2018 році зроблено аналіз [15] зв'язку між рівнями гомоцистеїну в плазмі і пов'язаними з ними вітамінами групи В у пацієнтів з гемодіалізом. Недолік в плазмі вітаміну В12, достовірно корелював з гомоцистеїну плазми у пацієнтів до і після лікування, що пояснюється недостатнім споживанням або надмірної втратою в діалізаті вітаміну В12. Показано, що гемодіаліз збільшує виділення вітамінів групи В (фолат, вітамін В6 і В12) і підвищує рівень гомоцистеїну в плазмі. Був зроблений висновок, що при лікуванні больового синдрому у даної категорії хворих додавання до схеми лікування вітамінів групи В є необхідним компонентом при профілактиці ускладнень [15].

Ще одним важливим напрямком є факт абсорбції вітаміну В12, оскільки при пероральному прийомі вітамін він може всмоктуватися і засвоюватися тільки при строго певних умов: наявності глюкопротеїду – внутрішнього чинника, іонізованого кальцію, що неможливо у пацієнтів із супутньою патологією шлунково-кишкового тракту. Після прийому терапевтичної дози максимальне всмоктування вітаміну В12 відбувається через 8–12 год і не залежить від його концентрації в крові. При підшкірному або внутрішньо м'язовому введенні ціанокобаламін всмоктується швидко, максимальний вміст у крові при цьому спостерігається через 1 годину, тому, вітаміну В12 застосовують, як правило, у вигляді ін'єкцій. Також слід врахувати, що вітамін В12 синтезується тільки мікроорганізмами, а в умовах фармацевтичного виробництва його неможливо отримати повністю синтетичним шляхом. Для біосинтезу вітаміну В12 у фармацевтичній промисловості використовують в основному штами пропіонових і пропіоновокислих бактерій (представники родів *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, *Methanobacteria*,

Propionibacterium freundenreichii, *P. acidopropionici*, *P. shermanii*). Синтез вітаміну B12 залежить від умов створення: температура і тривалість проведення процесу, складу живильного середовища, іонів кобальту, використовуваного в якості попередника при синтезі вітаміну B12. Нещодавно на ринку України з'явився препарат Невролек – вітамінний комплекс в ін'єкціях від холдингу STADA (Німеччина). Розчин для ін'єкцій (2 мл в 1 ампулі) містить тіаміну хлорид 100 мг, піридоксин 100 мг, вітамін B12 кристалічний H (ціанокобаламін) 1000 мкг, що більш пріоритетно у пацієнтів з супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту, захворюваннями, пов'язаними з хронічним вживанням алкоголю (периферична нейропатія, алкогольна енцефалопатія Верніке-Корсакова), а також як допоміжний засіб при гострому або хронічному невриті і поліневриті, невралгії трійчастого нерва, цервікобрахіальній невралгії, ішіалгії, проявах гострого болю в спині. Рекомендована схема застосування препарату Невролек – не менше 10 днів щодня внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула).

Таким чином, з огляду на те, що біль в спині супроводжується багатокомпонентністю не тільки проявів, а й ускладнень при виборі тактики лікування, все більш актуальними є питання вибору терапії при мультиморбідній патології. Оцінка можливості розвитку побічних ефектів і ускладнень при тривалому або неконтрольованому використанні НПЗП, особливо у пацієнтів з хронічною патологією або пацієнтів літнього віку, де обов'язково слід враховувати безпеку лікування на підставі комбінованого їх використання, ризику комплексної терапії можна звести до мінімуму, включаючи в алгоритм лікування вітаміни групи B і препарат Невролек зокрема.

Литература

1. А. Б. Данилов (2007). Витамины группы В в лечении острых болей в спине: миф или реальность?. -Лечащий врач., no 4, p.61-66.
2. Kamchatnov P.R. (2016) Improvement of the efficacy and safety of the treatment of patients with low back pain.- Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 116(10):28-33.
3. M. Geller, M. Mibielli, C. Nunes et.al (2016) Comparison of the action of diclofenac alone versus diclofenac plus B vitamins on mobility in patients with low back pain.-J Drug Assess., no 5(1), p. 1-3.
4. Breivik H, Callett B, Ventafridda V. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10:287-333.
5. Froud R, Patterson S, Eldridge S. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. BMC Musculoskeletal Disord. 2014;15:50.
6. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. Med Clin North Am. 2014;98:777-89.
7. Seleznova S, Zabara A, Mamuladze D. (2016) The current problems of nonspecific back pain.- Georgian Med News., no Jan;(250), p.61-66.
8. Levin O.S., Moseikin I.A. (2016) Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy Zh Nevrol Psikhiatr Im Korsakova., no 109(10), p.30-35.
9. Vetter G1, Brüggemann G, Lettko M. et al. (1988) Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. Z Rheumatol., no Sep-Oct;47(5), p.351-62.
10. Вест С. Дж. Секреты ревматологии / Пер. с англ.(1999) СПб.: «Издательство БИНОМ», 768 с.
11. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты., К.: Морион, 122 с.
12. Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. (2012) Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. Clin Nutr., no 31., p.448-454.
13. Smulders YM, Blom HJ. (2011)The homocysteine controversy. J Inherit Metab Dis, 34:93-99.
14. van Dijk SC, Enneman AW, Swart KM, van Wijngaarden JP, Ham AC, et.al (2016) Effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among elderly individuals with hyperhomocysteinemia. Vasc Med. 2016;21: 91-98
15. Yeh EL, Huang YC, Tsai SF, Yu TM, Wu MJ, Chen CH (2018). Relationship between plasma levels of homocysteine and the related B vitamins in patients with hemodialysis adequacy or inadequacy. Nutrition., no 53, p.103-108.
16. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. Adv Nutr. 2018 Jul 1;9(4):511S-518S.
17. Emamifar A, Jensen Hansen IM. (2018) the influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. Medicine (Baltimore), no 97(21):e10865.
18. Heaton E.B., Savage D.G., Brust J.C.M., Garrett T.J., Lindenbaum J. (1991)Neurologic aspects of cobalamin deficiency.Medicine., no70., p.229-245.
19. Puri V., Chaudhry N., Goel S., Gulati P., Nehru R., Chowdhury D. (2005) Vitamin B12 deficiency: A clinical and electrophysiological profile. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., no 45., p. 273-284
20. Huang C.R., Chang W.N., Tsai N.W., Lu C.H. (2011) Serial nerve conduction studies

- in vitamin B12 deficiency-associated polyneuropathy. *Neurol. Sci.*, no 32., 183–186.
21. Dommissie J. Subtle vitamin-B12 deficiency and psychiatry: A largely unnoticed but devastating relationship? (1991) *Med. Hypotheses.*, no 34., p.131–140.
 22. Bjelland I., Tell G.S., Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M. (2003) Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: The hordaland homocysteine study. *Arch. Gen. Psychiatry.*, no 60., p. 618–626.
 23. Bottiglieri T., Laundry M., Crellin R., Toone B.K., Carney M.W., Reynolds E.H. (2000) Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* no 69, p. 228–232.
 24. Tiemeier H., van Tuijl H.R., Hofman A., Meijer J., Kiliaan A.J., Breteler M.M. (2002) Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: The rotterdam study. *Am. J. Psychiatry.* no 159, p. 2099–2101.
 25. Penninx B.W., Guralnik J.M., Ferrucci L., Fried L.P., Allen R.H., Stabler S.P. (2000) Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: Epidemiologic evidence from the women's health and aging study. *Am. J. Psychiatry.*, no 157., p. 715–721.
 26. Hintikka J., Tolmunen T., Tanskanen A., Viinamaki H. (2003) High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder., *BMC Psychiatry.* no 3, p. 17.
 27. M.A. Mibielli, M. Geller, J.C. Cohen, S.G. Goldberg, M.T. Cohen, C.P (2009) Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study., Nunes, show all Accepted Pages 2589-2599

Роль вітамінів групи В при ліченні болю в спині

Свиридова Н.К.

д.мед.н., професор, зав. кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика

Резюме

В 2018 году проведен анализ данных эпидемиологических исследований, которые предоставили информацию о распространенности болей в спине и выявили индивидуальные, психосоциальные и

профессиональные факторы риска возникновения этой патологии. Важно, что при выборе тактики лечения следует обязательно учитывать риск осложнений при наличии мультиморбидной патологии у пациентов с острым или хроническим болевым синдромом. Повышение эффективности и безопасности терапии на основании использование нестероидных противовоспалительных препаратов, риск которых можно свести к минимуму, связан с включением витаминов группы В. Результаты различных по дизайну клинических исследований, посвященных использованию комплекса витаминов группы В, показали достоверное снижение выраженности болевого синдрома и значительное улучшение двигательных функций, регресс чувствительных нарушений.

Ключевые слова: комплекс витаминов группы В, боль в пояснице, боль в спине, мультиморбидность, полифармакотерапия, лечение острой боли, лечение хронической боли.

The role of B vitamins in the treatment of back pain

Svyrydova N.

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

Summary

In 2018, an analysis of epidemiological studies was conducted that provided information on the prevalence of back pain and identified individual, psychosocial and occupational risk factors for the onset of this pathology. It is important that when choosing the tactics of treatment, it is necessary to take into account the risk of complications in the presence of multimorbid pathology in patients with acute or chronic pain syndrome. Increasing the effectiveness and safety of therapy based on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, the risk of which can be minimized, is associated with the inclusion of B vitamins. The results of various clinical studies on the use of the B complex of vitamins showed a significant decrease in the severity of the pain syndrome and a significant improvement in motor functions, regression of sensitive disorders.

Key words: complex of B vitamins, back pain, back pain, multimorbidity, polypharmacotherapy, treatment of acute pain, treatment of chronic pain.

ШКОЛА НЕВРОЛОГІВ

РОЗПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ НА 2018 рік у м. Києві

(контактні телефони: (050) 202-08-58; (098) 321-32-86)

1	27-28 січня	Хронічна ішемія мозку, Цервікалгія, Цервікобрахіалгія, Радікулоішемії шийного рівня, Хвороба Паркінсона, Методики блокад при патології міжхребцевих поперекових дисків, Блокади при болях у спині та суглобах
2	24-25 лютого	Атаксії (сенситивна, мозочкова, вестибулярна), Радікулоішемії поперекового рівня, Боковий аміотрофічний склероз, Інсульт (спінальний інсульт), Тривога, депресія, порушення сну, Блокади при болях у спині та суглобах, тунельні синдроми
3	24-25 березня	Транзиторна ішемічна атака, Панічна атака, Когнітивні порушення та судинна деменція, Диференційна діагностика захворювань, що викликають аміотрофічний синдром, Біль у спині, Блокади при болях у спині та суглобах
4	28-29 квітня	Ішемічний та геморагічний інсульт, Менінгіт бактеріальний, Менінгіт при інших інфекційних та паразитарних захворюваннях, Біль у спині та радікулоішемії, Блокади при болях у спині та суглобах
5	26-27 травня	Гострий та хронічний біль, Дисциркуляторні енцефалопатії, Екстрапірамідні захворювання нервової системи, Синдром вегетативної дисфункції, Неврастенія, інсомнія, Блокади при болях у спині та суглобах, тунельні синдроми
6	23-24 червня	Мігрень та її ускладнення, Інсульт та його ускладнення, Повільні інфекції ЦНС, Тривога, депресія, порушення сну, Біль у спині, Блокади при болях у спині та суглобах, тунельні синдроми
7	29-30 вересня	Інсульт в ВББ, Хвороба Альцгеймера та інші дегенеративні деменції, Розсіяний склероз та його ускладнення, Радікуліт та радікулоішемія, Методики блокад при патології міжхребцевих поперекових дисків, Блокади при болях у спині та суглобах
8	27-28 жовтня	Внутрічерепна гіпертензія та набряк головного мозку, Ускладнення ішемічного інсульту, Невралгія тройничного та лицевого нерву, Попереково-крестцова плексопатія (плексит), Неврастенія. Тривога. Порушення сну, Блокади при болях у спині та суглобах, тунельні синдроми
9	24-25 листопада	Реабілітація після інсульту, Мононевропатії верхньої кінцівки (тунельні синдроми), Мононевропатії нижньої кінцівки, Поліневропатії (запальні, метаболічні, токсичні), Методики блокад при патології міжхребцевих поперекових дисків, Блокади при болях у спині та суглобах
10	22-23 грудня	Черепно-мозкова травма, Судинна мієлопатія, Хвороба Паркінсона, Біль у спині, Методики блокад при патології міжхребцевих поперекових дисків, Блокади при болях у спині та суглобах