

# СХІДНО-ЄВРОПЕЙСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

EAST EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

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

ISSN 2411-5797

№ 6 (18), 2017

## 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 № 1 від 17.01.2018 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)

Воронко 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)

Паенок 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)

Дзюк Г.В. (м. Дніпропетровськ, Україна)

Косаківський А.Л. (Київ, Україна)

Ніколаєв В.Г. (м. Київ, Україна)

Педаченко Є.Г. (м. Київ, Україна)

Ben Burton (Great Yarmouth, UK)

Gordon Plant (London, UK)

Oksana Suchowersky (Edmonton, AB, Canada)

Stan Fisher (Houston, Texas, USA)

## Відповідальний секретар

Executive Secretary

Бондаренко Ганна Сергіївна

Anna S. Bondarenko

тел./phone: +38 (044) 483 17 56

тел./phone: +38 (099)285 89 08

e-mail: in@nevrology.world

# Зміст Лекції Огляди Новини

4

Хвороба Помпе

**Свиридова Н.К., Єлізарова О.В., Свистун В.Ю.**

11

Безпека використання НПЗП серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

**Свиридова Н.К.**

16

Больові синдроми: механізми ноцицепції та антиноцицепції

**Свиридова Н.К., Чуприна Г.М., Парнікоза Т.П., Середа В.Г., Ханенко Н.В., Чередніченко Т.В., Свистун В.Ю., Єлізарова О.В.**

23

Реабілітація пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт методами озонотерапії, кінезітерапії, фізіотерапії і акупунктури

**Довгий І.Л., Свиридова Н.К.**

30

Лекція з неврології для лікарів-інтернів «Атаксії: етіологія, патогенез, клінічні особливості»

**Ханенко Н.В., Сулік Р.В., Свиридова Н.К., Труфанов Є.О., Чуприна Г.М., Свистун В.Ю., Жгільова Н.О., Єлізарова О.В.**

37

Некоторые аспекты исхода мозгового геморрагического супратенториального инсульта на основе анализа этапов тенториального вклинения

**Боброва В.И., Шевченко Л.А., Хохлов Ю.Д.**

# Contents Lectures Reviews News

4

Pompe disease  
**Svyrydova N., Svystun V., Yelizarova O.**

11

Safety of NSAID use among patients with cardiovascular diseases  
**Svyrydova N.**

16

Painful Syndromes: Mechanisms of Nociception and Antinociception  
**Svyrydova N., Chuprina G., Parnikoza T., Sereda V.,  
Khanenko N., Cherednichenko T., Svystun V., Yelizarova O.**

23

Rehabilitation of patients who suffered an ischemic stroke by methods of ozonotherapy, kinesiotherapy, physiotherapy and acupuncture  
**Dovguy I., Svyrydova N.**

30

Lecture on neurology for intern doctors «Ataxia: etiology, pathogenesis, clinical features»  
**Khanenko N., Sulik R., Svyrydova N., Trufanov E.,  
Chuprina G., Svystun V., Zhilova N., Yelizarova O.**

37

Acts Aspect to the result of a cerebral hemorrhagic supratentorial session on the basics of analysis in the tentorial wedge  
**Bobrova V., Shevchenko L., Khokhlov, Y.**

УДК. 616 – 008.9 – 053.3

# Хвороба Помпе

■ **Свиридова Н.К.**

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

■ **Єлізарова О.В.**

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

■ **Свистун В.Ю.**

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

**Резюме**

Захворювання Помпе є рідкісною, прогресуючою хворобою, в основі патогенезу якої лежить надмірне накопичення глікогену лізосомами в результаті мутації гену GAA і втрати активності ферменту кислоти α-глюкозидази. Переважне накопичення глікогену відмічено в поперечно-посмугованих м'язах, але в різному ступені може виявлятися і в інших органах і тканинах, включаючи серцевий м'яз, печінку, нервову систему. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний. У клінічній практиці виявлення характерних симптомів дозволяють своєчасно запідозрити хворобу Помпе. Достатня інформованість та настороженість лікаря щодо хвороби Помпе, при сукупності характерних симптомів полегшує діагностику. РТ в T1-режимі дозволяє легко оцінити трофіку м'язів і виявити специфічні області фіброзно-жирової дегенерації, що характерно для м'язової дистрофії. Дослідження м'язового біоптату при хворобі Помпе виявляє вакуольну міопатію лізосомальної природи при визначенні активності кислоти фосфатази, при гістоферментативному дослідженні, а також накопичення глікогену. В основі біохімічної діагностики хвороби Помпе лежить дослідження активності ферменту GAA за допомогою природних або синтетичних субстратів в кислому середовищі. Сучасні методи молекулярної біології дозволяють передбачити ступінь тяжкості хворо-

би, яка корелює із залишковим рівнем активності ферменту. Рекомендована пожиттєва ферментозамісна терапія рекомбінантної людської кислоти α-глюкозидази пацієнтам з підтвердженим діагнозом хвороби Помпе. Ферментна замісна терапія дозволяє зберегти життя пацієнтам з хворобою Помпе, покращує її якість та уповільнює прогресування хвороби. Рання початок терапії дуже важливий, тому що дозволяє домогтися кращих клінічних результатів. Доведено, що застосування ферментної замісної терапії при дитячій формі хвороби зменшує ризик смерті на 99%, а ризик смерті або необхідності в інвазивній вентиляції легенів – на 92%. При наявності підтвердженого діагнозу хвороби Помпе, незалежно від віку пацієнта, патогенетична терапія алглюкозидазою альфа повинна бути ініційована негайно.

**Ключові слова:** хвороба Помпе, дефіцит кислоти мальтази (AMD), порушення накопичення глікогену (GSD) типу II, глікогеноз типу II, дефіцит альфа-глюкозидази.

Захворювання Помпе є рідкісною, прогресуючою хворобою, в основі патогенезу якої лежить надмірне накопичення глікогену лізосомами в результаті мутації гену GAA і втрати активності ферменту кислоти α-глюкозидази. Переважне накопичення глікогену відмічено в поперечно-посмугованих м'язах, але в різному ступені може виявлятися і в інших органах і тканинах, включаючи серцевий м'яз, печінку, нервову систему. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний. Ген GAA, кодує кислоту α-глюкозидазу, локалізований на довгому плечі 17 хромосоми (17q25.2–q25.3) [1]. Виявлено більше 350 мутацій [2]. Хвороба Помпе була названа на честь голландського патологоанатома Дж. Помпе, який вперше у 1932 році описав летальний випадок дівчинки 7 місяців з мультисистемним ураженням: кардіоміопатією, дихальною та печінковою недостатністю в поєднанні з прогресуючою генералізованою м'язовою слабкістю [8, 9]

Поширеність хвороби Помпе залежить від етнічної приналежності та географії. Швидко прогресуюча інфантильна форма має приблизну частоту 1:138 000 серед осіб кавказького походження [15], 1:50 000 серед осіб китайського походження [10], і 1:14 000 серед осіб африканського походження [8], також було зазначено високу поширеність захворювання в арабських популяціях. Сьогодні вважається, що сумарна частота хвороби Помпе складає 1:40000 [11]. Розвиток скринінгу новонароджених для хвороби Помпе дає ще один шанс оцінити захворюваність. Перший пілотний проект розпочав у Тайвані (вимірювання активності GAA у сухій краплі крові (DBS) з метою подальшого вивчення активності ферменту альфа-L-ідуридази). Частота випадків інфантильної форми у Тайвані становить 1 на 52 000 новонароджених [16].

За етіологією генетичний дефект при хворобі Помпе проявляється недостатністю ферменту кислої альфа-глюкозидази, який відноситься до групи лізосомальних гідролаз. Ген GAA, що кодує  $\alpha$ -глюкозидазу, локалізована на довгому плечі 17 хромосоми (17q25.2–q25.3), складається з 20 екзонів і має розмір 20 Кб. Сьогодні ідентифіковано більш 350 мутацій, які зафіксовано в Помпе центрі університету ім. Еразма в Роттердамі. [2]. У різних етнічних групах зустрічаються декілька найрізноманітніших мутацій, включаючи мутації сплайсингу -13T>G у пацієнтів з Кавказу, мутація p.R854X у афро-американців та мутація p.D645E у пацієнтів з Китаю та Тайваню [10]. Хоча деякі мутації гена GAA зустрічаються переважно в певній етнічній групі для більшості популяцій відсутні так звані founder-мутації, що становлять значну частку всіх мутацій популяції і тому доцільні для прицільного виявлення. Мутації гена GAA призводять до зниження або повної відсутності активності кислої альфа-глюкозидази. Захворювання моногенне, успадковується за аутосомно-рецесивним типом.

При аналізі патофізіологічного аспекту Хвороби Помпе встановлено, що мутації в двох копіях гена GAA, що кодує лізосомальний ензим GAA, відповідальний за деградацію глікогену в лізосомах, призводять до різної ступеня дефіциту ензима. Інфантильна форма хвороби Помпе розвивається при значному зниженні або при повній відсутності активності альфа-глюкозидази, хвороба Помпе з пізнім початком – при менш виражених дефіцитах кислої альфа-глюкозидази (обумовлено легкими мутаціями гену GAA) [5, 11]. В нормі глікоген накопичується в скелетних м'язах і печінці. Відкладення або утилізація глікогену залежать від потреби організму в глюкозі. Біохімічні перетворення глікогену в печінці сприяють підтриманню нормального рівня глюкози в крові. У скелетних м'язах при метаболізмі глікогену утворюється глюкозо-6-фосфат, що бере участь у процесі окислення та виробництва енергії, необхідної для нормальної роботи м'язів (їх скорочен-

ня і розслаблення). Білок-попередник масою 110 кДа синтезується в ендоплазматичному ретикулумі і реплікується під контролем білків-шаперонов. Після завершення процесу глікозилювання в апараті Гольджі проміжний білок переноситься в лізосоми, де відбувається його розпізнавання за участю катіонно-залежних рецепторів манози-6-фосфату (CI-MPR) і протеолізу на 2 ізоформи масою 76 і 90 кДа. Функція білка GAA полягає в розщепленні в кислому середовищі глікозидних зв'язків  $\alpha$ -1,4 і 1,6 глікогену з утворенням глюкози, яка потім активно транспортується через мембрану лізосом за допомогою специфічного переносника. Мутантні білки GAA руйнуються в цитоплазмі, в результаті чого порушується метаболізм глікогену і відбувається його накопичення в лізосомах. Клінічні прояви в основному визначаються патологічним накопиченням глікогену, хоча патогенез захворювання цим не вичерпується [12].

При хворобі Помпе, незалежно від форми, глікоген може накопичуватися практично в будь-яких тканинах, але при цьому є переважне скупчення глікогену в різних органах і тканинах, яке вже залежить від форми хвороби. Так, при інфантильній формі хвороби Помпе глікоген накопичується в скелетних м'язах, печінці, міокарді, м'язах язика. Рідше аномальні відкладення глікогену можуть зустрічатися в м'язовому шарі судинної стінки, визначаючи розвиток аневризми і мальформацій, а також – в клітинах центральної і периферичної нервової системи [11]. При хворобі Помпе з пізнім початком найбільше страждають скелетні м'язи, в той час як ураження інших органів і тканин зустрічається значно рідше [11,13]. На пізніх стадіях Хвороби Помпе з пізнім початком спостерігається зниження слуху, тазові порушення, а також виявляються внутрішньомозкові судинні мальформації [14].

Класична інфантильна форма та хвороба Помпе з пізнім початком – дві найпоширеніші форми розладу. Інфантильна форма хвороби Помпе маніфестує в період новонародженості або в ранньому дитячому віці. Ця форма характеризується важким прогресуючим перебігом і швидким розвитком поліорганної патології – м'язової гіпотонії, серцевої недостатності в результаті гіпертрофічної кардіоміопатії, дихальної недостатності на тлі слабкості діафрагми і міжреберних м'язів, порушень харчування через слабкість лицьової мускулатури і збільшення розмірів язика та печінки. Смерть при інфантильній формі без своєчасного лікування найчастіше настає на першому році життя від серцево-дихальної недостатності [5]. Хвороба Помпе, що має пізній початок, відрізняється від попередньої форми не такими виразними клінічними проявами та перебігом, відсутністю поліорганної патології та більш пізніми ускладненнями з боку дихальної системи в результаті слабкості м'язів діафрагми і міжреберної мускулатури. Доведено, що пацієнти

гинуть від дихальної недостатності та інфекційних легеневих ускладнень. Смертність пацієнтів при пізній формі залежить від моменту початку і подальшого характеру перебігу хвороби і може наступити в дитинстві, юнацькому, дорослому або похилому віці. Ранні прояви хвороби Помпе у дітей та дорослих залежать від віку, в якому вони маніфестували. Діти молодшого віку можуть не навчитися ходити, вони частіше, ніж інші діти, спотикаються або падають при ходьбі. У дорослих першим проявом захворювання можуть бути труднощі при вставанні з положення сидячи. Поступово з'являється прогресування симптомів та поява порушень з боку дихальної системи: задишка після фізичного навантаження, або вранішній головний біль (внаслідок проблем з диханням протягом ночі) [6]. Класична інфантильна форма та пізня форма хвороби Помпе, як правило, співвідносяться з активністю  $\alpha$ -глюкозидази, яка у дітей у віці до 1 років становить менше 1% нормальної активності, у молоді – менш ніж 10%, у дорослих – менше 40%. Частота випадків захворювання Помпе оцінюється в 1 на 57 000 [7].

При спробі встановити загальну термінологію, хворобу Помпе класифікували наступним чином: 1) класична інфантильна форма хвороби Помпе; 2) некласична інфантильна форма хвороби Помпе; 3) пізня форма хвороби Помпе

### **Класична інфантильна форма хвороби Помпе**

Це найбільш агресивна форма хвороби, яка проявляється в перші 6 місяців життя. Виражена м'язова слабкість (міопатія) є найбільш типовою ознакою. У дітей з хворобою Помпе знижений м'язовий тонус (гіпотонія), вони виглядають як «жабенята», не можуть підняти голову, повільно вивчають моторні навички, іноді набуті навички у дітей з хворобою Помпе можуть втрачатися. Іноді хворі можуть так і не навчитися сидіти, повзати або стояти. М'язова слабкість швидко прогресує. Процеси дихання, смоктання і ковтання для хворих є важкими. При фізикальному огляді відзначається кардіомегалія, гепатомегалія, макроглісія. Хворі діти повільно набирають вагу, значно відстають в фізичному розвитку від однолітків. Психічний розвиток не порушений. Зростаюча м'язова слабкість веде до серцево-легеневої недостатності. Якщо не розпочати лікування, то діти з хворобою Помпе гинуть ще на першому році життя.

При класичній інфантильній формі хвороби Помпе мати скаржитися на те, що дитина погано набирає вагу, втомлюється під час годування, малоактивна, відстає в розвитку, завжди тримає рот відкритим, язик збільшений, часто бувають запори, іноді блювота. Перші ознаки і симптоми хвороби з'являються вже на 2–3 місяці життя. При огляді у педіатра звертає на себе увагу м'язова гіпотонія і прогресуюча м'язова слабкість. Обличчя дитини набуває характерного вигляду: рот відкритий, порожнина рота заповнена збіль-

шеним язиком (у 1/3 немовлят), міміка ослаблена. Подальший огляд виявляє щільність м'язів, виявляються ознаки дихальної та серцевої недостатності: блідість шкіри, акроціаноз, гіпергідроз, прискорене дихання, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, деформація грудної клітини за типом «серцевого горба», розширення меж відносної серцевої тупості, ослаблення периферичної пульсації, гепатомегалія, периферичні набряки. Аускультативно в легенях дихання жорстке, ослаблення дихання зліва, тахіпное; тони серця глухі, систолічний шум над всією поверхнею серця, порушення ритму серця (тахікардія, брадикардія, шлуночкова аритмія). При більш пізньому дебюті інфантильної форми – в анамнезі часті респіраторні інфекції.

Неврологічний огляд виявляє виражену затримку фізичного розвитку у вигляді порушення формування моторних навичок: знижена спонтанна і довільна рухова активність, дитина не тримає голову, не перевертається самостійно, не сидить. Слабкість проксимальних м'язів в положенні лежачи надає дитині характерну «позу жаби», при піднятті дитини за руки голова відкидається назад. Характерний синдром «м'явої дитини». Також може спостерігатися гіпертрофія і пальпаторная щільність м'язів нижніх кінцівок. Сухожилкові рефлексі в дебюті можуть бути збережені, але в міру прогресування захворювання згасають. Неспецифічні прояви мають вигляд загального нездужання, дратівливості дитини, підвищеної пітливості, блювоти і запорів. Рідкісним, проявом патології є зниження слуху. В результаті порушення резорбції спинно-мозкової рідини розвивається гідроцефалія [4, 5, 6, 17, 18].

### **Некласична інфантильна форма хвороби Помпе**

Проявляється до першого року життя. Характеризується пізнім розвитком моторних навичок і прогресуючою м'язовою слабкістю. Кардіомегалія також може спостерігатися при цій формі, що може бути причиною серцевої недостатності. Слабкість м'язів в подальшому веде до значних ускладнень з боку дихальної системи і якщо не лікувати, то діти з такою формою хвороби Помпе гинуть в ранньому дитячому віці. Швидкість прогресування симптомів не настільки значна як при класичній формі [17].

### **Хвороба Помпе з пізнім початком**

Пізня форма хвороби Помпе характеризується повільно-прогресуючим перебігом з переважним ураженням скелетних м'язів, відсутністю поліорганої патології і більш пізніми ускладненнями з боку дихальної системи в результаті слабкості м'язів діафрагми і міжреберної мускулатури. Зазвичай пацієнти гинуть від дихальної недостатності і інфекційних легеневих ускладнень. Смертність від хвороби Помпе з пізнім початком корелює з часом настання перших клінічних проявів [7].

Слабкість м'язів кінцівок є основною скаргою пацієнтів з пізньою формою, яка виявляється у 93% випадків [13, 19]. У більшості випадків максимальна слабкість стосується параспінальних м'язів і м'язів передньої стінки живота, м'язів проксимальних відділів нижніх кінцівок та м'язів плечового відділу. Слабкість проксимальних відділів кінцівок переважає над слабкістю в дистальних відділах. Хворі також скаржаться на зміну ходи (іноді по типу «качиної»), швидке стомлення при ходьбі, неможливість сісти або встати з положення лежачи без допомоги рук, непереносимість фізичних навантажень, головний біль, задишку, утруднення дихання, відчуття неповного вдиху, збільшення язика, помірні хронічні болі в м'язах. В подальшому у дитини розвивається порушення постави, з'являється гіперлордоз, сколіоз, хода нагадує «качину». М'язи ніг і тазового поясу уражаються більше, ніж м'язи плечового відділу. У дітей часто розвивається регіональна псевдогіпертрофія м'язів спини, а також симптом ригідного хребта. Прогресування хвороби призводить до порушень дихання, найчастіше у формі нічної гіповентиляції, частих інфекційних захворювань та аспіраційної пневмонії. Дитина може пред'являти скарги на головний біль, в поведінці відзначається швидка стомлюваність і зниження стійкості до звичних навантажень. Слабкість м'язів м'язів, помірний птоз (часто асиметричний) збільшення язика, зниження сухожильних рефлексів також повинні насторожити в плані наявності у дитини захворювання. При пізній формі, на відміну від дитячої форми, кардіоміопатія зустрічається значно рідше.

На ранніх стадіях хвороби зміни в м'язах можуть проявлятися тільки ходою по типу «качиної ходи» з гіперлордозом поперекового відділу. Слабкість м'язів плечового поясу найчастіше виявляється при проведенні діагностичних тестів. Досить часто слабкість і атрофії м'язів плечового поясу можуть бути асиметричними, що може проявлятися у вигляді крилоподібної лопатки тільки з одного боку або значної асиметрії даного симптому.

Параспінальні м'язи та м'язи передньої стінки живота можуть уражатися на самих ранніх стадіях хвороби, що призводить до швидкої стомлюваності, зниження толерантності до стандартних фізичних навантажень як на ранніх, так і розгорнутих стадіях хвороби. Важливим є виявлення порушення дихальної функції внаслідок слабкості м'язів діафрагми і міжреберних м'язів [7, 11, 13, 19].

### Діагностика

У клінічній практиці виявлення характерних симптомів дозволяють своєчасно запідозрити хворобу Помпе. Достатня інформованість та настороженість лікаря щодо хвороби Помпе, при сукупності характерних симптомів полегшує діагностику.

Жодне зі стандартних клінічних досліджень, які використовуються в діагностиці нервово-м'язових хвороб, не є абсолютним при хворобі Помпе. Електроміографія (ЕМГ) голчастими електродами виявляє ознаки первинно-м'язового рівня ураження. Рівень КФК підвищується в 2–5 разів, але може бути і нормальним. Виявлення на електрокардіограмі (ЕКГ) збільшення амплітуди QRS, скорочення інтервалу P-Q змушує припустити наявність кардіоміопатії. Ехокардіографія виявляє розширення лівого шлуночка. Як і при всіх інших міопатіях, зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ) при спірометрії, а також сили діафрагми, що оцінюється більш тонкими методами, вказує на рестриктивну дихальну недостатність. При цьому показники ФЖЕЛ в положенні лежачи гірше, ніж в положенні сидячи [20].

**Магнітно-резонансна томографія (МРТ) скелетних м'язів** – є інформативним методом дослідження при хворобі Помпе. МРТ в T1-режимі дозволяє легко оцінити трофіку м'язів і виявити специфічні області фіброзно-жирової дегенерації, що характерно для м'язової дистрофії. Дослідження R.Y. Carlier і співавт. [21] показало, що при підозрі на хворобу Помпе показана МРТ всього тіла, тому що існує характерні ураження певних груп м'язів, включаючи ураження язика і аксіальної мускулатури, а також м'язів, що утримують лопатку, і зубчастих м'язів, великих м'язів стегон і сідничних м'язів. Накопичення глікогену в м'язах було досліджено при спектроскопії ядерного магнітного резонансу C13 [22], яка також дала обнадійливі результати в оцінці динаміки стану пацієнтів на тлі терапії.

**Дослідження м'язового біоптату** при хворобі Помпе довгий час вважалось основним методом діагностики. Біопсія виявляє вакуольну міопатію лізосомальної природи при визначенні активності кислотої фосфатази, при гістоферментативному дослідженні, а також накопичення глікогену. Також виявляються скупчення аутофагованого матеріалу типу ліпофусцину, проліферацію апарату Гольджі або аномальну експресію кавеоліну [23]. Гістологічні зміни в уражених м'язах не завжди відповідають тяжкості захворювання. У зв'язку з особливою чутливістю деяких м'язів до дефіциту GAA, останні можуть бути істотно зменшені в обсязі або навіть повністю атрофуватися [20].

**В основі біохімічної діагностики хвороби Помпе** лежить дослідження активності ферменту GAA за допомогою природних або синтетичних субстратів в кислому середовищі [24]. Сьогодні для проведення реакції практично не використовуються культура фібробластів шкіри, гомогенат м'язового біоптату і очищені лейкоцити. Взаємодія білка GAA з іншими ферментами (наприклад, мальтазоглюкоамілаза – МГА), які наявні в нейтрофілах, може стати причиною хибно-негативних результатів. Тому для діагностики беруть очищені лімфоцити, а в досліджувану середу

додають інгібітори МГА (акарбозу) [19]. Результати підлягають обов'язковому порівнянню з одночасно отриманими даними контрольної групи.

При дотриманні обов'язкових методологічних умов, ферментативна активність GAA у дитини, що страждає хворобою Помпе, повинна бути нижче 1%. Як правило, ступінь зниження активності GAA менш виражена у підлітків і дорослих, які страждають на це захворювання. Результати, отримані при флуометрії DBS, виражаються в одиницях пмоль/г.

Для розвитку фенотипових змін необхідно, щоб обидві алелі GAA були носіями патогенної мутації. Патогенність більшості описаних мутацій встановлена на клітинних моделях і обумовлена аномалією зрощування або порушенням біосинтезу білків внаслідок нестабільності РНК месенджерів (РНКм). Сучасні методи молекулярної біології дозволяють передбачити ступінь тяжкості хвороби, яка корелює із залишковим рівнем активності ферменту [20].

### Лікування

Рекомендована пожиттєва ферментозамісна терапія (ФЗТ) рекомбінантної людської кислої  $\alpha$ -глюкозидази пацієнтам з підтвердженим діагнозом хвороби Помпе.

Препарат алглюкозидази, рекомбінантний фермент, який синтезується клітинною лінією, отриманої з ячеників китайських хом'ячків. Алглюкозидаза альфа компенсує активність лізосомальної кислої  $\alpha$ -глюкозидази, що призводить до стабілізації або відновлення функції серцевого і скелетних м'язів (включаючи дихальні м'язи). Препарат добре переноситься, не має виражених побічних ефектів. Показаний для довготривалої ФЗТ у пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби Помпе різного віку.

Ферментна замісна терапія дозволяє зберегти життя пацієнтам з хворобою Помпе, покращує її якість та уповільнює прогресування хвороби. Ранній початок терапії дуже важливий, тому що дозволяє домогтися кращих клінічних результатів. Доведено, що застосування ферментної замісної терапії при дитячій формі хвороби зменшує ризик смерті на 99%, а ризик смерті або необхідності в інвазивній вентиляції легенів – на 92% [18]. Своєчасне призначення терапії алглюкозидазою альфа викликає зворотний розвиток кардіоміопатії у пацієнтів з дитячою формою хвороби Помпе, покращує показники м'язової сили, рухової активності і стабілізує стан дихальної системи у дітей і дорослих пацієнтів. Терапія алглюкозидазою альфа пацієнтів з пізньою формою хвороби уповільнює прогресування хвороби, поліпшуючи стан кістково-м'язової системи і стабілізує стан дихальної системи, підвищує виживаемість пацієнтів і подовжує період їхнього життя до настання необхідності у вентиляції легенів [13, 18, 25].

При наявності підтвердженого діагнозу хвороби Помпе, незалежно від віку пацієнта, патогенетична терапія алглюкозидазою альфа повинна бути ініційована негайно.

### Висновок

Великий досвід роботи з пацієнтами які страждають на хворобу Помпе дозволяє зробити висновок: незалежно від фенотипної гетерогенності захворювання має єдиний генез. На підставі клінічної картини розрізняють: неонатальну форму, або хворобу Помпе з раннім дебютом, і пізню форму або хворобу Помпе з пізнім дебютом. Дані форми розрізняються поліорганистністю ураження, більш тяжким перебігом при інфантильній формі, переважним ураженням м'язів і повільно прогресуючим перебігом при хворобі Помпе з пізнім дебютом. Ключовим методом діагностики хвороби Помпе є визначення активності ферменту GAA. Підвищення виживання при інфантильних формах на тлі замісної ензимотерапії сприяє детальному вивченню поведінкових і рухових функціональних порушень в рамках даної патології. Завдяки впровадженню в клінічну практику ферментної замісної терапії, ефективність якої сьогодні очевидна, особливо при інфантильних формах, якість життя пацієнтів з хворобою Помпе значно покращилася. Отже, виявлення нових методів лікування є подальшим предметом для дослідження в цій сфері.

### References

1. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. (2002) Acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* no 2, pp. 66–145.
2. Pompe Center. Molecular aspects: mutations. URL:<http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html>. [17.10.2011].
3. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. (2008) Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* no 93, pp. 81–275.
4. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* no 8, pp. 88–267.
5. Chien Y, Lee N, Thurberg B, et al. (2009) Pompe disease in infants: Improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*. pp. 1116–1125.
6. The official website of Pompe disease in Ukraine Retrieved from <https://www.pompe-disease.com.ua/uk/u-ditey-ta-doroslyh> [in Ukrainian].
7. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. (2009) Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* no 40, pp. 60–149.
8. C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle (Eds.), (2001) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, McGraw-Hill, New York, pp. 3389–3420.

9. Pompe J.C. (1932) Over idiopathische hypertrofie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk, pp. 11–304.
10. T.M. Ko, W.L. Hwu, Y.W. Lin, L.H. Tseng, H.L. Hwa, T.R. Wang, et al. (1999) Molecular genetic study of Pompe disease in Chinese patients in Taiwan Hum Mutat, 13, pp. 380–384.
11. Barba-Romero M.A., Barrot E., Bautista-Lorite J. et al. (2012) Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. Rev Neurol no 54 (8), pp. 497–507.
12. Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. (2006) Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. Ann Neurol no 59, pp. 8–70.
13. Cupler E., Berger K., Leshner R. et al. (2012) Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe Disease. Muscle and Nerve. no 45(3), pp. 319–333.
14. Llerena J.C., Horovitz D.M., Nagahashi Marie S.K. et al. (2009) The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease. The Journal of pediatrics. no 155(4 Suppl), pp. 47–56.
15. M.G. Ausems, J. Verbiest, M.P. Hermans, M.A. Kroos, F.A. Beemer, J.H. Wokke, et al. (1999), Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling Eur J Hum Genet, no 7, pp. 713–716.
16. Y.H. Chien, S.C. Chiang, X.K. Zhang, J. Keutzer, N.C. Lee, A.C. Huang, et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program Pediatrics, 122 (2008), pp. e39–e45.
17. Kotlukova N.P., Mikhailova S.V., Bukina T.M., Zakharova E.Y. (2012) Infantile Pompe disease: Clinical picture, diagnosis, and treatment. Neuromuscular Diseases. no 4, pp. 66–73 [in Russian].
18. Kishnani P, Corzo D, Leslie N, et al. (2009) Early treatment with alglucosidase alfa prolongs long term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. no 66(3), pp. 35–329.
19. Hagemans M, Winkel W, Hop W, et al. (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology. pp. 2139–2141.
20. Desnuelle C. (2012) Pozdnjaja forma bolezni Pompe: diagnosticheskie i terapevticheskie podhody Nervno-myshechnye bolezni. [Late form of Pompe disease: diagnostic and therapeutic approaches.] Neuromuscular diseases. no 3, pp. 20–32 [in Russian].
21. Carlier R.Y., Laforet P., Wary C. et al. (2011) Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. Neuromuscul Disord pp. 9–791.
22. Wary C., Laforêt P., Eymard B. et al. (2003) Evaluation of muscle glycogen content by <sup>13</sup>C NMR spectroscopy in adult-onset acid maltase deficiency. Neuromuscul Disord pp. 545–53.
23. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E. et al. (2008) Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. Neurology no 70(8) pp. 617–26.
24. Van der Ploeg A.T., Reuser A. (2008) Pompe's disease. Lancet. pp. 53 – 372.
25. Winkel L, Hagemans M, van Doorn P, et al. (2005) The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. pp. 84– 875.

## Болезнь Помпе

### Свиридова Н.К.

д.мед.н., профессор, зав. 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

### Елизарова О.В.

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

## Резюме

Заболевания Помпе является редкой, прогрессирующей болезнью, в основе патогенеза которой лежит избыточное накопление гликогена лизосомами в результате мутации гена GAA и потери активности фермента кислой α-глюкозидазы. Преимущественное накопление гликогена отмечено в поперечно-полосатых мышцах, но в разной степени может проявляться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. В клинической практике выявления характерных симптомов позволяют своевременно заподозрить болезнь Помпе. Достаточная информированность и настороженность врача по болезни Помпе, при совокупности характерных симптомов облегчает диагностику. РТ в T1–режиме позволяет легко оценить трофику мышц и выявить специфические области фиброзно-жировой дегенерации, что характерно для мышечной дистрофии. Исследование мышечного биоптата при болезни Помпе обнаруживает вакуольная миопатии лизосомальной природы при определении активности кислой фосфатазы, при гистоферментативном исследовании, а также накопление гликогена. В основе биохимической диагностики болезни Помпе лежит исследование активности фермента GAA с помощью природных или синтетических субстратов в кислой среде. Современные методы молекулярной биологии позволяют предположить степень тяжести болезни, коррелирует с остаточным уровнем активности фермента. Рекомендованная пожизненная ферментозамисна терапия рекомбинантной человеческой кислой α-глюкозидазы пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Помпе. Ферментная заместительная терапия позволяет

сохранить жизнь пациентам с болезнью Помпе, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться лучших клинических результатов. Доказано, что применение ферментной заместительной терапии при детской форме болезни уменьшает риск смерти на 99%, а риск смерти или необходимости в инвазивной вентиляции легких – на 92%. При наличии подтвержденного диагноза болезни Помпе, независимо от возраста пациента, патогенетическая терапия алглюкозидазой альфа должна быть инициирована немедленно.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, дефицит кислой мальтазы (AMD), нарушения накопления гликогена (GSD) типа II, гликогеноз II типа, дефицит альфа-глюкозидазы.

## Pompe disease

### Svyrydova N.

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

### Yelizarova O.

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

## Resume

Pompe disease is a rare, progressive disease, the basis of which is the pathogenesis of excessive accumulation of glycogen by lysosomes due to mutation of the GAA gene and loss of activity of the

enzyme acidic  $\alpha$ -glucosidase. Preferred accumulation of glycogen is noted in cross-linked muscles, but can vary in degrees in other organs and tissues, including cardiac muscle, liver, nervous system. The type of inheritance is autosomal recessive. In clinical practice, the detection of characteristic symptoms allows you to timely suspect Pompe disease. Sufficient awareness and alertness of the doctor about Pompe's disease, with a combination of characteristic symptoms, facilitates diagnosis. RT in T1 mode makes it easy to assess muscle tropism and to identify specific areas of fibrous-fat degeneration, which is characteristic of muscular dystrophy. The study of muscular biopsy in Pompe disease reveals a vacuolated myopathy of lysosomal nature in determining the activity of acid phosphatase, in a histo-enzymatic study, as well as glycogen accumulation. The basis of the biochemical diagnosis of Pompe disease is the study of the activity of the enzyme GAA with the help of natural or synthetic substrates in the acidic medium. Modern molecular biology techniques can predict the severity of the disease, which correlates with the residual activity of the enzyme. Life-long enzyme replacement therapy for recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase in patients with a confirmed diagnosis of Pompe disease is recommended. Enzyme replacement therapy helps preserve life for patients with Pompe disease, improves its quality and slows the progression of the disease. The early start of therapy is very important, because it allows you to achieve the best clinical results. The use of enzyme replacement therapy in childhood disease has been shown to reduce the risk of death by 99%, and the risk of death or need for invasive ventilation is 92%. In the presence of a confirmed diagnosis of Pompe disease, regardless of the age of the patient, pathogenetic therapy with  $\alpha$ -glucosidase should be initiated immediately.

**Key words:** Pompe disease, Sulfur Maltase deficiency (AMD), Type II glycogen accumulation disorder (GSD), Type II glycogenosis, Alpha-glucosidase deficiency.

# Безопасность использования НПВП среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

■ **Свиридова Н.К.**

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии НМАПО имени П.Л. Шупика

## Резюме

Сегодня в медицинской практике неуклонно растёт количество пациентов, которые в течение длительного времени при развитии острого или хронического болевого синдрома вынуждены использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В настоящее время актуальной является проблема относительной сердечно-сосудистой безопасности применения НПВП, что вызывает серьёзную обеспокоенность в лечении пациентов с выраженной сосудистой коморбидностью. Безопасное использование НПВП, особенно среди пациентов пожилого возраста, которые могут подвергаться высокому риску ССЗ или неблагоприятным желудочно-кишечным (ЖК) осложнениям, является постоянной проблемой для врача. Хотя результаты PRECISION дают общее представление об общей безопасности этих НПВП, выводы об относительной безопасности целекоксиба, напроксена и ибупрофена сложны и представляют собой сохраняющиеся пробелы в знаниях. В популяции с низким уровнем риска, в которой большинство пациентов получали лечение с целью снижения риска, данные свидетельствуют о том, что краткосрочные КР, связанные со всеми тремя препаратами, действительно низки и схожи. Остаётся открытым вопрос относительно влияния продолжительности лечения и дозы применения НПВП на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ не выявил повышенного риска НПВП при использовании в течение менее 30 дней или менее чем в полных дозах. Рекомендовано оценивать использование НПВП у пациентов на основе индивидуальных факторов риска для оптимизации баланса между противовоспалительным и потенциальным нежелательным явлением.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, сосудистая коморбидность, лечение боли, высокий риск осложнений, неблагоприятные желудочно-кишечные осложнения, сердечно-сосудистая безопасность

Сегодня в медицинской практике неуклонно растёт количество пациентов, которые в течение длительного времени при развитии острого или хронического болевого синдрома вынуждены использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В настоящее время актуальной является проблема относительной сердечно-сосудистой безопасности применения НПВП, что вызывает серьёзную обеспокоенность в лечении пациентов с выраженной сосудистой коморбидностью. Безопасное использование НПВП, особенно среди пациентов пожилого возраста, которые могут подвергаться высокому риску ССЗ или неблагоприятным желудочно-кишечным (ЖК) осложнениям, является постоянной проблемой для врача. Значительный рост острых и хронических ССЗ значительно изменил актуальность информации использования НПВП особенно у пациентов с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), инсультом [1, 2, 3]. Однако первичные механизмы увеличения риска ССЗ с НПВП остаются спорными. Одним из приоритетных направлений в лечении таких пациентов является предоставление экспертных консультаций о балансировании кардиорисков с доказанными терапевтическими преимуществами этих лекарств, особенно когда для эффективного лечения хронической боли требуются более высокие дозы и длительное лечение.

Механизма действия НПВП связан с обеспечением обезболивающего и противовоспалительного действия при блокаде циклооксигеназы (ЦОГ), которая существует в 2 изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующих в активации эйкозаноидов, которые выполняют несколько функций при нормальном гомеостазе или развитии заболевания. В механизмах действия активизируется простагландин (АА) из клеточной мембраны с помощью липазы, прежде всего фосфолипазы А<sub>2</sub>, и последующим превращением простагландина (PG) в PGH<sub>2</sub>-синтазу. Также описана роль метаболитов АА, вырабатываемых ЦОГ в гомеостазе и влиянии на сосудистый тонус и тромбоз. PGH<sub>2</sub> метаболизируется тканеспецифическими изомеразам, такими как тромбоксансинтаза в тромбоцитах, в тромбоксан (TX) А<sub>2</sub> [4, 5]. TXA<sub>2</sub> индуцирует агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию (протромботические эффекты), а PGI<sub>2</sub> индуцирует вазодилатацию с об-

разованием оксида азота и ингибирует агрегацию тромбоцитов (антитромботические эффекты) [3, 4, 6].

НПВП классифицируются на основе их относительной селективности в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Неселективные НПВП ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Эти агенты включают диклофенак, напроксен, ибупрофен, индометацин и аспирин. Коксиб – это НПВП, которые специфичны для ЦОГ-2 и включают рофекоксиб и целекоксиб. НПВП обратимо ингибируют фермент ЦОГ и имеют более длительный период полувыведения по сравнению с аспирином, который предотвращает образование агрегации тромбоцитов ТХА2 и ТХА2 для жизни тромбоцитов. Ингибирование ЦОГ-1 служит основой для кардиопротективного действия аспирина и других НПВП.

Почему актуальна проблема использования аспирина? Доказано, что среди пациентов, перенесших инсульт, прием аспирина является основным источником снижения смертности и снижения риска развития повторного инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) [7, 8, 19, 20]. Предотвращение будущих сосудистых событий имеет решающее значение для снижения заболеваемости/смертности пациентов с инсультом, поскольку риск является самым высоким в течение 1 года после развития инсульта [14, 15, 22]. Антигипертензивная, антитромботическая, антикоагулянтная, антидиабетическая и липидснижающая терапия составляют основу современных вторичных профилактических стратегий для инсультов и других типов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13, 20, 21]. Комбинированная терапия с использованием статинов, аспирина и антигипертензивных средств была связана с сокращением инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и риска смертности по сравнению с монотерапией [16, 17, 22] и 80% снижением общего риска сердечно-сосудистых событий, когда аспирин, бета-блокаторы, липидснижающие препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были использованы одновременно [25]. Следовательно, большинство исследований рекомендуют, чтобы вторичные профилактические вмешательства для инсульта (включающие антигипертензивную, статинотерапию и антитромботическую терапию) должны быть начаты незамедлительно после инсульта для достижения целей снижения риска сосудистых событий [23].

ЦОГ-2-специфические ингибиторы были разработаны для их противовоспалительных свойств при минимизации неблагоприятных эффектов, связанных с ЖКТ при ингибировании ЦОГ-1 [24]. Тем не менее, эти лекарственные средства имеют потенциальный недостаток в увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на основании отсутствия ингибирования ЦОГ-1 и связанной с ним антиагрегантной активности и ингибирования продуцирования эндогенной антитромботической молекулы PGI<sub>2</sub>. Хотя характеристики избирательности ЦОГ отдельных НПВП определены, трудно понять, как профиль избирательности ЦОГ среди НПВП может быть перенесен на риск побочных эффектов для конкретных пациентов в клинической практике [7].

Большинство механизмов развития кардиального риска (КР) связаны с неблагоприятными эффектами ингибирования ЦОГ. На основании исследования 8852 случаев, связанных с нефатальным развитием ИМ, сообщалось о 35% риске ИМ у пациентов, получавших НПВП, что было более выраженным в течение первого месяца лечения. В этом исследовании увеличение суточной дозы НПВП, а не селективность ЦОГ-2, как оказалось, определяло степень ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vivo* и являлось основным предиктором повышенного риска ИМ [8, 9]. Недавние наблюдения показывают, что НПВП являются мощными индукторами генерации активных кислорода (ROS) в клетках сердечной мышцы и индуцируют кардиотоксичность с помощью ROS-зависимого механизма, включающего дисфункцию митохондрий и протеасом [9, 11, 19]. Связь длительного применения НПВП с развитием сердечно-сосудистых заболеваний может объясняться частично и этим механизмом.

В 2017 году вышло наибольшее число публикаций, в которых анализировалась доказательная база крупномасштабных проспективных рандомизированных исследований и получена оценка комплексной безопасности целекоксиба, ибупрофена и напроксена (PRECISION) [10]. В метаанализе оценки данных принимало участие около 500 000 пациентов для выявления и устранения существующих пробелов относительно сравнительной сердечно-сосудистой безопасности применения НПВП и оказания помощи клиницистам в принятии решений при выборе тактики лечения. Достоверно доказано, что при использовании НПВП следует выбирать минимальные и минимально эффективные дозы этой группы препаратов, учитывая, что риск осложнений зависит от продолжительности лечения и дозы препарата. Многоцентровое крупномасштабное исследование PRECISION [10] проведено с целью оценки влияния целекоксиба, ибупрофена или напроксена на развитие кардиориска у пациентов с артритом при повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с диагнозом артрита (остеоартрит или ревматоидный артрит), использование аспирина и регион проживания пациента. При рандомизации пациенты получали целекоксиб 100 мг, ибупрофен 600 мг либо напроксен 375 мг. Впоследствии у пациентов с ревматоидным артритом максимальная доза увеличивалась (целекоксиб, 200 мг, ибупрофен 800 мг, или напроксен 500 мг). Для пациентов с остеоартритом допускалось увеличение дозы ибупрофена и напроксена, но повышение целекоксиба было ограничено на основе регуляторных ограничений для каждой страны (например, FDA или Европейским обществом по лекарственным средствам). Повышенный КР был определен как наличие риска или высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, сахарный диабет считался «эквивалентом КР». Первичный результат включал нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Вторичные результаты включали в себя первое появление серьезного неблагоприятного события со стороны ССС (включая смерть от геморрагического инсуль-

та), нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию при развитии нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки или реваскуляризации. Сохранение боли при артрите (с использованием визуальной аналоговой шкалы) и клинически значимые ЖКТ события (определяемые как язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кровоизлияние, обструкция желудка или острое кровоизлияние ЖКТ неизвестного происхождения) оценивались как вторичные конечные точки. В исследовании принимали участие 24 222 пациента, которые были рандомизированы в период 2006–2014 гг. Средняя продолжительность лечения и последующего наблюдения составляли приблизительно 20–34 месяца у всех пациентов.

Первичный вывод заключался в том, что целекоксиб был не ниже исходного первичного КР для дозирования как напроксена, так и ибупрофена (целекоксиб против напроксена, отношение рисков [HR]: 0,93, 95% ДИ: 0,76–1,13, целекоксиб против ибупрофена, HR: 0,85, 95% ДИ: 0,70–1,04,  $P < 0,001$ ) и анализ, представляющий КР, происходящие во время или в течение 30 дней после прекращения лечения (целекоксиб против напроксена, HR: 0,90, 95% ДИ: 0,71–1,15, целекоксиб против ибупрофена, HR: 0,81, 95% ДИ: 0,65–1,02,  $P < 0,001$ ). Общая частота событий была низкой: 2,3% в группе целекоксиба, 2,5% в группе напроксена и 2,7% в группе ибупрофена. Вторичный исход крупных неблагоприятных событий, связанных с КР, также не показал существенной разницы между целекоксибом и напроксеном (HR: 0,97, 95% ДИ: 0,83–1,12,  $P = 0,64$ ) и целекоксибом и ибупрофеном (HR: 0,87, 95% ДИ: 0,75–1,01,  $P = 0,06$ ).

«Серьезные» ЖКТ-события были значительно ниже в группе целекоксиба, чем напроксена (HR: 0,71, 95% ДИ: 0,54–0,93,  $P = 0,01$ ) или ибупрофена (HR: 0,65, 95% ДИ: 0,50–0,85,  $P = 0,002$ ). Не наблюдалось никаких различий в «клинически значимых» ЖКТ-событиях. Вторичный анализ эффективности снижения боли показал не достоверное, но более выраженное снижение боли для напроксена по сравнению с целекоксибом или ибупрофеном. Изменение показателя боли в исходном состоянии составило  $-9,3 \pm 0,26$  мм для целекоксиба,  $-9,5 \pm 0,26$  для ибупрофена и  $-10,2 \pm 0,26$  для напроксена ( $P < 0,001$  для напроксена против целекоксиба и  $P = 0,01$  для напроксена против ибупрофена). Дозирование препаратов – одна из важных проблем, которая вызывает вопросы о том, что оценивать в этом исследовании. Хотя средние уровни дозировки для напроксена и ибупрофена были близки к верхней границе диапазона, указанного в протоколе, дозировка целекоксиба была ближе к нижней границе диапазона. Это было обусловлено, по крайней мере частично, тем фактом, что около 90% пациентов имели остеоартрит и протокол с ограничением дозы эскалации у пациентов с остеоартритом. Действительно, относительно низкая доза целекоксиба может приводить к более слабой эффективности, зафиксированной данными по снижению боли, а также ответственна за снижение частоты нежелательных явлений.

Кроме того, тот факт, что назначенные напроксен и ибупрофен пациенты получали в высоких до-

зах указанного протокола (852 мг для напроксена и 2045 мг для ибупрофена), возможно, приводили к более высоким показателям побочных эффектов. Также важно отметить, что клинические испытания и метаанализы продолжают предполагать, что напроксен не имеет значительного увеличения сердечно-сосудистого риска по сравнению с отсутствием лечения [1, 10].

В 2017 г. было проведено рандомизированное клиническое исследование Solomon D.H. et al. [18] для определения относительной сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и почечной безопасности целекоксиба по сравнению с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с хронической болью при остеоартрите (ОА) и ревматоидном артрите (РА). Оценивали пациентов с умеренным или высоким сердечно-сосудистым риском при использовании целекоксиба 100–200 мг, ибупрофена 600–800 мг или напроксена 375–500 мг. Основные результаты оценивали при первом появлении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events), желудочно-кишечных расстройств и нарушений со стороны почек и смертности. У пациентов подгруппы с ОА значительно снизился риск MACE, сравнивая целекоксиб с ибупрофеном (HR 0,84, 95% ДИ 0,72–0,99), но нет существенной разницы при сравнении. В подгруппе пациентов с РА сравнение целекоксиба с ибупрофеном и целекоксиба с напроксеном для событий MACE выявлено HR 1,06 (95% ДИ 0,69–1,63) и 1,22 (95% ДИ 0,78–1,92) соответственно. HR для желудочно-кишечных событий в группе с ОА, сравнивающих целекоксиб с ибупрофеном, составлял 0,68 (95% ДИ 0,51–0,91) и с напроксеном 0,73 (95% ДИ 0,55–0,98). Таким образом, целекоксиб в представленных дозировках вызывал аналогичный или низкий сердечно-сосудистый риск, желудочно-кишечный риск и риск осложнений со стороны почек по сравнению с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с ОА и РА.

## Вывод

Хотя результаты PRECISION дают общее представление об общей безопасности этих НПВП, выводы об относительной безопасности целекоксиба, напроксена и ибупрофена сложны и представляют собой сохраняющиеся пробелы в знаниях. В популяции с низким уровнем риска, в которой большинство пациентов получали лечение с целью снижения риска, данные свидетельствуют о том, что краткосрочные КР, связанные со всеми тремя препаратами, действительно низки и схожи.

Однако низкие и аналогичные показатели побочных эффектов для ибупрофена и напроксена в PRECISION противоречат одному «безопасному» неселективному НПВС для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Остается открытым вопрос относительно влияния продолжительности лечения и дозы применения НПВП на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ не выявил повышенного риска НПВП при использовании в течение менее 30 дней или менее чем в полных дозах.

Рекомендовано оценивать использование НПВП у пациентов на основе индивидуальных факторов риска для оптимизации баланса между противовоспалительным и потенциальным нежелательным явлением. Совокупность доказательств будет способствовать предотвращению использования НПВП, если это возможно, у пациентов с ССЗ или с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании следует выбирать кратчайшую и минимальную эффективные дозы, учитывая доказательства того, что риск зависит от продолжительности лечения и дозы препарата.

### Список літератури

- Pepine C. J., Gurbel P. A. (2017) Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clinical Cardiology*, no 1.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. (2017) Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, no 357, pp. 190–199.
- Kirkby NS, Lundberg MH, Harrington LS, et al. (2012) Cyclooxygenase-1, not cyclooxygenase-2, is responsible for physiological production of prostacyclin in the cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, no 109, pp.17597–17602.
- Yu Y., Ricciotti E., Scalia R., et al. (2012) Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med*, no 4, pp. 132–154.
- Majed BH, Khalil RA. (2012) Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol*, no 64, pp. 540–582.
- Zarraga IG, Schwarz ER (2007) Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol*, no 49, pp.1–14.
- Wallace JL. (2008) Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol*, no 88, pp.1547–1565.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P (2008) Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*, no 52, pp. 1628–1636.
- Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. (2015) NSAIDs and cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species. *Oxid Med Cell Longev*, no 536962.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. (2016) PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*, no 375, pp. 2519–2529.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. (2014) Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non–ST-Elevation American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, no 64, pp. 2713–2714
- Chenggui Zhang, Guodong Wang, Xiaoyang Liu. (2017) Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, no 96(46), pp. 8603.
- Hall R, Mazer CD. (2011) Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg*, no 112, pp. 292–318.
- Macchi L, Sorel N, Christiaens L. (2006) Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des*, no 12, pp. 251–8.
- Park HJ, Kwon KY, Woo JH. (2014) Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *Eur Spine J*, no 23, pp.1777–82
- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. (2010) To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*, no 104, pp. 305–12
- Park JH, Ahn Y, Choi BS, et al. (2013) Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, no 38, pp. 1561–5.
- Solomon D.H., Husni M.E., Wolski K.E., Wisniewski L.M. (2017) Differences in Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*, pp. 404–20
- Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. (2001) Long-term survival and cause of death after stroke. *Stroke*, no 32, pp. 2131–6.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, et al. (2000) The Stroke Prognosis Instrument II (SPI-II): a clinical prediction instrument for patients with transient ischemic and non-disabling ischemic stroke. *Stroke*, no 31, pp. 456–62.
- Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. (2005) Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*, no 36, pp. 720–3.
- Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, Nathoe H, Bots ML, Grobbee DE, et al. (2013) The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, no 166, pp. 282–9.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association // American Stroke Association. *Stroke*, no 45(7), pp. 2160–236.

24. Svyrydova N.K., Sereda V.H., Popov O.V., Pavliuk N.P., Usovych K.M., Svystun V.Iu. (2015) Deheneratyvno-dystrofichni zakhvoriuvannia khrehta: osoblyvosti diahnostryky ta likuvannia. [Degenerative-dystrophic diseases of the spine features diagnostics and treatment]. Skhidno-yeuropeiskyi nevrolohichnyi zhurnal. no 2, pp. 14–26  
[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%3AYsMSGLbcyi4C%26tzom%3D-120](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%3AYsMSGLbcyi4C%26tzom%3D-120) [in Ukrainian]
25. Murashko N.K., Kustkova H.S. (2010). Diahnostychnе znachennia tsyrkadnykh rytmyv pry hipertenzyvni entsefalopatii u khvorykh z kryzovymy stanamy hipertoničnoi khvoroby. [Diagnostic value of circadian rhythms in hypertensive encephalopathy in patients with crisis conditions of hypertensive disease] Medychni perspektyvy, no 15.4.  
[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%3AeflP2zaiRacC%26tzom%3D-120](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%3AeflP2zaiRacC%26tzom%3D-120)

## Безпека використання НПЗП серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

**Свиридова Н.К.**

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

### Резюме

Сьогодні в медичній практиці зростає кількість пацієнтів, які протягом тривалого часу при розвитку гострого або хронічного больового синдрому змушені використовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). В даний час актуальною є проблема відносної серцево-судинної безпеки застосування НПЗП, що викликає серйозну проблему в лікуванні пацієнтів з вираженою судинною коморбідністю. Безпечне використання НПЗП, особливо серед пацієнтів похилого віку, які можуть піддаватися високому ризику ССЗ або несприятливим шлунково-кишковим (ЖК) ускладненням, є постійною проблемою для лікаря. Результати PRECISION дають загальне уявлення про загальну безпеку цих НПЗП, а висновки про відносну безпеку цефекоксибу, напроксену та ібупрофену складні і мають прогалини в знаннях. У популяції з низьким рівнем ризику, в якій більшість пацієнтів отримували лікування з метою зниження ризику ускладнень, отримані дані свідчать про те, що короткострокові серцево-судинні ризики, пов'язані з усіма трьома

препаратами, дійсно низькі і схожі. Залишається відкритим питання щодо впливу тривалості лікування і дози застосування НПЗП на ризик серцево-судинних захворювань. Мета-аналіз не виявив підвищений ризик НПЗП при використанні протягом менше 30 днів або менше ніж в повних дозах. Рекомендовано оцінювати використання НПЗП у пацієнтів на основі індивідуальних чинників ризику для оптимізації балансу між протизапальною і потенційним небажаним явищем.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, судинна коморбідність, лікування болю, високий ризик ускладнень, несприятливі шлунково-кишкові ускладнення, серцево-судинна безпека

## Safety of NSAID use among patients with cardiovascular diseases

**Svyrydova N.**

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

### Summary

Today, in medical practice, the number of patients who for a long time with the development of acute or chronic pain syndrome are forced to use non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is steadily growing. At present, the problem of the relative cardiovascular safety of NSAID use is topical, which causes serious concern in the treatment of patients with severe vascular comorbidity. The safe use of NSAIDs, especially among elderly patients who may be at high risk for CVD or adverse gastrointestinal (GI) complications, is a constant problem for the doctor. Although the results of PRECISION provide an overview of the overall safety of these NSAIDs, the conclusions about the relative safety of celecoxib, naproxen and ibuprofen are complex and represent remaining gaps in knowledge. In a low-risk population in which the majority of patients received treatment for risk reduction, the data indicate that short-term CRs associated with all three drugs are really low and similar. There remains an open question about the effect of the duration of treatment and the dose of NSAIDs on the risk of cardiovascular disease. The meta-analysis did not reveal an increased risk of NSAIDs when used for less than 30 days or less than in full doses. It is recommended to evaluate the use of NSAIDs in patients based on individual risk factors to optimize the balance between anti-inflammatory and potential adverse events.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, vascular comorbidity, pain treatment, high risk of complications, adverse gastrointestinal complications, cardiovascular safety

УДК 615.814.1(077)

# Больові синдроми: механізми ноцицепції та антиноцицепції

■ **Свиридова Н.К.**

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

■ **Чуприна Г.М.**

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

■ **Парнікоза Т.П.**

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

■ **Середа В.Г.**

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

■ **Ханенко Н.В.**

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

■ **Чередніченко Т.В.**

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

■ **Свистун В.Ю.**

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

■ **Єлізарова О.В.**

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

**Резюме**

Традиційно розглядають дві основні концепції у поглядах на морфофізіологічні основи болю. Перша концепція свідчить, що у шкірі є больові рецептори, від яких починаються специфічні

аферентні шляхи до головного мозку, де знаходяться спеціальні центри для обробки больової інформації. Інша концепція, яку висунув Голдшейдер, – неспецифічна теорія болю, або теорія інтенсивності, «паттерна», згідно з якою будь-який сенсорний стимул, що досягає певної інтенсивності, може зумовити біль. Тобто, специфічних больових структур не існує, а біль є результатом сумачії термічних, механічних і інших сенсорних стимулів.

**Ключові слова:** біль, ноцицептивний біль, антиноцицептивна концепція, патогенез болю, механізм болю

Традиційно розглядають дві основні концепції у поглядах на морфофізіологічні основи болю. У відповідності до першої, яку запропонував Макс фон Фрей, біль є специфічним самостійним відчуттям. Ця концепція свідчить, що у шкірі є больові рецептори, від яких починаються специфічні аферентні шляхи до головного мозку, де знаходяться спеціальні центри для обробки больової інформації. Інша концепція, яку висунув Голдшейдер, – неспецифічна теорія болю, або теорія інтенсивності, «паттерна», згідно з якою будь-який сенсорний стимул, що досягає певної інтенсивності, може зумовити біль. Тобто, специфічних больових структур не існує, а біль є результатом сумачії термічних, механічних і інших сенсорних стимулів [1, 2, 5, 17, 27, 28, 31].

Останні дослідження показали, що з позицій периферійних механізмів болю, дійсно доведений високий ступінь їх специфічності, але вона не є абсолютною, як це бачилося Макс фон Фрею. Доведено, що більшість нервових структур, які збуджуються ноцицептивними стимулами, також реагують на подразнення, що не ушкоджують.

Больові подразнення можуть виникати у шкірі, глибоких тканинах і внутрішніх органах, вони сприймаються ноцицепторами, що розташовані по всьому тілу, за деяким виключенням (див.

вище). Завдяки мікронеурофотографії з'ясовано, що у людини і вищих ссавців є два типи ноцицепторів. По-перше, це вільні нервові закінчення, які мають деревоподібне розгалуження, розташовані переважно у шкірі, включаючи обидва кінці травного тракту, а також у суглобах. Ці рецептори пов'язані з А-дельта волокнами і збуджуються високо інтенсивними механічними і термічними подразниками шкіри. По друге, ноцицепторами є щільні некапсульовані гломерулярні тільця, що мають зв'язок з С-волокнами [3, 4, 6, 18, 21]. Ці рецептори є полімодальними ноцицепторами, що реагують на механічні, термічні, хімічні подразнення (які утворюються у разі ушкодження тканин), є еволюційно більш ранньою формою і розташовані по всьому тілу за виключенням ЦНС.

Ноцицептори утворюють у тканинах сплетення, мають чисельні кінцеві розгалуження з дрібними аксоплазматичними відростками, які і є структурами, що активізуються больовою дією. Ноцицептори поєднані тонкими нервовими волокнами (волокна Тимофеева) з рецепторами дотику, тиску і температури.

Передача ноцицептивної інформації від рецепторів до ЦНС здійснюється через систему первинних аферентів по А-дельта та С – волокнах, які найбільш активно реагують на ноцицептивні стимули. С-волокна – це дуже тонкі, слабкомієлінізовані волокна, що мають діаметр 0,4–1,1 мкм, А-дельта волокна – тонкі, мієлінізовані, діаметр яких 1–5 мкм. З активацією аферентних волокон певного калібру пов'язуються різні типи больових відчуттів. Експериментально доведено, що так званий первинний – коротколатеральний, добре локалізований і якісно детермінований біль пов'язаний з аферентною імпульсацією в А-дельта волокнах, тоді як вторинний – доволатеральний, погано локалізований, тупий, тягучий біль – з С-волокнами. У складі медіальної частини задніх корінців сенсорні А-дельта і С-волокна, проходячи через крайову зону Лісауера, закінчуються у поверхневих відділах заднього рогу спинного мозку [7, 8, 9, 19, 23, 24].

Слід сказати, що більшість волокон, які несуть больову інформацію, досягають спинного мозку через спинальні нерви або довгастого мозку через аферентну систему трійчастого нерва. Як відомо, проксимальніше від спинномозкового ганглію, перед входженням у спинний мозок, задній корінець розділяється на медіальну (містить товсті мієлінізовані волокна) і латеральну (містить А-дельта і С-волокна) частини, що дає можливість з метою знеболювання провести нейрохірургічне втручання по їх роз'єднанню. Але також відомо, що проксимальні аксони біля 30% С-волокон після виходу зі спинномозкового ганглію до місця сумісного ходу чутливих і рухових волокон відокремлюються і входять у спинний мозок у складі передніх корінців що, можливо, пояснює причину неповної ефективності знеболювання шляхом дорзальної різотомії [10, 11, 19, 23, 27]. При входженні ноцицептивних волокон у спинний мозок, вони розділяються на нисхідні на висхідні гілки, а перед входженням у зодні роги вони можуть спрямовуватись до декількох сегментів спинного мозку.

Розгалужуючись вони формують тісні зв'язки з іншими нервовими клітинами, створюючи єдину нейроанатомічну структуру – задньороговий комплекс» [32, 33].

Ноцицептивною інформацією активується два основних класи релейних задньорогових клітин: специфічні ноцицептивні нейрони (активуються лише ноцицептивними стимулами) і конвергентні нейрони (що активуються також і неноцицептивними стимулами). На рівні задніх рогів спинного мозку більшість первинних аферентних подразників пепераються через інтернейрони або асоційовані нейрони, синапси яких можуть полегшувати або пригнічувати передачу інформації. Периферичний і центральний контроль локалізується у желатинозній субстанції, яка прилягає до клітинного шару.

Цитоархітектонічні дослідження свідчать, що нейрони заднього рогу організовані у дев'ять шарів (пластин, згідно з класифікацією Rexed), кожен з яких має спеціалізовані функції.

Клітини I пластини отримують інформацію від А-дельта та С волокон, коли шкіру роздавлюють або обпалюють, і частина клітин передає інформацію безпосередньо у вищерозташовані відділи спинного мозку. Прямо під I пластиною розташовані клітини, що утворюють желатинозну субстанцію (II та III пластини). Ця структура тягнеться з обох боків уздовж всього спинного мозку і функціонує як єдине ціле. II клітини зв'язані поміж собою короткими волокнами і на одному боці спинного мозку впливають одна на одну через тракт Лісауера, а на клітини протилежного боку – через комісуральні волокна, що переходять на інший бік спинного мозку. Желатинозна субстанція являє собою надзвичайно спеціалізовану замкнену систему клітин, що отримує інформацію від тонких і товстих волокон і справляє модулюючий вплив на передачу інформації з периферійних волокон на клітини спинного мозку і, таким чином, може впливати на обсяг інформації, що надходить до головного мозку. Клітини IV пластини, які розташовані під желатинозною субстанцією, мають маленькі шкірні рецептивні поля і передають імпульси іпсилатерально по дорсолатеральним шляхам і до клітин V пластини. Клітини IV пластини реагують на легкий дотик до шкіри і електричне подразнення товстих А – бета мієлінізованих волокон. Однак, частота розрядів у них не збільшується під час щипання та сильного здавлювання шкіри і у разі збудження А-дельта та С-волокон. Таким, чином, ці клітини вибірково настроїні на сприйняття легкого тиску у межах їх рецептивних полів. Натомість, для клітин V пластини притаманний широкий динамічний діапазон, особливо сильно вони реагують, коли у межах їх рецептивних полів наносять больові подразники. Ці клітини отримують імпульсацію від клітин IV пластини, крім того, до них надходить інформація від тонких мієлінізованих і немієлінізованих волокон, які ідуть від шкіри, від більш глибоко розташованих тканин (наприклад, кровоносні судини, м'язи) і від внутрішніх органів. Клітини V пластини знаходяться під контролем волокон, що низходять від головного мозку і самі

мають обширні проєкції у мозок. Більша частина з них проводить імпульси через спіноталамічний тракт, тоді як деякі з них проводять інформацію через систему задніх стовбурів спинного мозку. Кожна клітина у V пластині має складне, трьох-зонне рецептивне поле, яке неоднозначно реагує на подразнення у різних його ділянках («латеральне гальмування»): клітину збуджує увесь діапазон механічних подразників, що прикладені до центру поля; навколо цієї зони розташована ділянка, у якій слабе тактильне або електричне подразнення викликає гальмування, тоді як сильне механічне або електричне подразнення приводить до збудження; навколо цих двох зон розташована ще більша по розмірам зона, в якій дія природних подразників приводить до гальмування розрядів клітин V пластини. У експерименті було показано, що внаслідок зняття нисхідного впливу стовбура мозку на клітину, перші дві зони розширюються, а третя – зникає.

У зв'язку з цим хотілося б навести аналогію з класифікації стандартних точок меридіанів акупунктури, коли на одному й тому ж меридіані є тонізуючі точки акупунктури (які можуть бути розташовані у межах 1 зони і цілеспрямовано викликати збудження), точки-посібники (які можуть бути розташовані у межах 2 зони і викликати збудження і гальмування узалежності від характеру впливу на них) та гальмівні точки (що можуть бути розташовані у межах 3 зони і викликати, переважно, гальмівні ефекти). Відповідно, диференційовані реакції від впливу на ТА, можуть бути пояснені, у певній мірі, модулюючим впливом стовбура мозку.

A-дельта волокна закінчуються переважно у I пластині, а також у III і, частково, у V пластинках за Rexed, а C-волокна – у II пластині. Від цих клітин починаються другі нейрони, які контактують з клітинами бічних і передніх рогів тих же і сусідніх спинальних сегментів і забезпечують реалізацію вегетативних і соматичних рефлексів, а також інші нейрони, які приймають участь у поведінці болю (вони, за виключенням незначної частини, проєціюються контрлатерально і потім прямують до верхніх рівнів).

У мозку немає вузькоспеціалізованих висхідних систем, які передають тільки больову інформацію, але в деяких з них обсяг ноцицептивних потоків досить значний. Тому, до шляхів передачі больових сигналів у соматосенсорну і фронтальну зони кори головного мозку відносять дві «класичні» висхідні системи: лемніскову та екстралемніскову. Лемніскова система розташована у задніх стовбурах спинного мозку і реалізує всі види глибокої чутливості, вважається, що вона забезпечує формування епікритичного болю.

Головну роль у передаванні ноцицептивної інформації відіграють екстралемніскові шляхи: спіноталамічний (неоспіноталамічний) і спіноретикулоталамічний (палеоспіноталамічний). Неоспіноталамічний шлях, що охоплює передньбічну частину бічних стовпів, складається з швидких волокон (які закінчуються у специфічних латеральних ядрах таламуса: вентрозадньомедіальних і вентрозадньолатеральних) і забезпечує передачу

сенсорної інформації через таламус до конкретних зон сенсорної кори, реалізуючи інформацію про локалізацію, ідентифікацію, інтенсивність болю (епікритичний біль, A-дельта волокна). Спіноретикулоталамічний шлях, філогенетично старший, розташований у задньомедіальних відділах бічних стовпів. Він складається із повільних волокон і віддає дифузні проєкції у ретикулярну формацію стовбура мозку, навколводопровідну сіру речовину, ядра шва, гіпоталамус, лімбічну систему, неспецифічні ядра таламуса (медіальне, інтраламінарне ядра, серединний центр) і лобові частки. Вважається, що повільні системи відіграють основоположну роль у формуванні афективних, мотиваційних, вегетативних та поведінкових характеристик болю (протопатичний біль, C-волокна).

Використання стереотаксичних електродів, які розміщують у таламусі, дозволяє з'ясувати специфічну патофізіологію цього утворення і висунути концепцію, яка базується на наявності балансу між медіальним (nucl. centralis lateralis) і латеральним (nucl. ventroposterior) ядрами таламуса, порушення якого приводить до надгальмування ретикулярним таламічним ядром. Внаслідок цього виникає парадоксальна активація кіркових полів, які пов'язані з больовими відчуттями. На цьому феномені базується нейрохірургічне втручання – медіальна стереотаксична таламотомія, спрямована на відновлення фізіологічних взаємовідносин у таламусі, яка ефективна у 40–55% хворих з хронічним, резистентним до консервативного лікування, перифійним і центральним нейрогенним болем [7, 24, 25, 30, 31].

Імпульси, які проходять неоспіноталамічним трактом, переключаються на волокна, що передають сигнали через заднє стегно внутрішньої капсули до першої соматосенсорної зони кори, постцентральної звивини і другої соматосенсорної зони (operculum parietal). Високий ступінь топічної організації всередині латерального ядра таламуса робить можливою просторову локалізацію болю. Вивчення великого матеріалу переважно травматичних кіркових уражень показує, що ушкодження постцентральної звивини ніколи не викликає втрати больової чутливості, хоча приводять до втрати соматотопічно організованої низькопорогової механорецептивної чутливості (Bowers, 1987).

Інформація що прямує палеоспіноталамічним трактом, переключається на медіальне ядро таламуса і проєціюється на неокортекс дифузним способом. Проєкція у лобовій ділянці відображає афективні компоненти болю. Позитронно-емісійна томографія показує, що ушкоджуючі стимули активують нейрони цингулярної звивини і орбітальної фронтальної кори (Jones et al, 1991). Цингулотомія або префронтальна лоботомія є досить ефективними у разі лікування болю у онкологічних хворих (Freeman, Watts, 1946). Таким чином, повертаючись до історичних теорій болю можна резюмувати, що у головному мозку не існує «больового центра», а сприйняття і реакція на біль є функцією ЦНС у цілому [7, 26, 27, 30, 31].

На рівні хеморецепторів нейротрансмітерами

болу є ацетилхолін, норадреналін, серотонін, калій. Крім того, за умови травми або запалення значно підвищується утворення гістаміну, простагландинів, серотоніну, брадикініну, тахікінінів (субстанція Р). Ці речовини безпосередньо діють на мембрани ноцицепторів, знижуючи поріг збудження, а також опосередковано, змінюючи мікроциркуляцію, впливають на оксигенацію тканин навколо ноцицепторів.

В останні роки проведені плідні дослідження, які стосуються процесів нейротрансмісії і модуляції болу на рівні заднього рогу спинного мозку, у процесі яких доведено, що терміналі тонких аферентів у задньому розі містять різноманітні субстанції що відіграють різну роль у нейромедації. Головними трансмітерами болу в терміналях А-дельта волокон є збуджувальні амінокислоти (глутамат, аспартат) і АТФ. Дослідження, що стосуються ролі глутаматних і аспартатних рецепторів (NMDA) у разі больових синдромів, свідчать, що їх блокада сприяє перериванню болу, а активація – його індукції (С. Weber, 1998).

Також проводяться дослідження з метою з'ясування ролі двоокису азоту як сигнальної молекули у ноцицептивній передачі [11, 12, 28, 29, 30]. В С-волокнах основним медіатором болу є субстанція Р, що виконує нейро модуляторну роль: хімічна деструкція чутливих закінчень, що містять субстанцію Р, зумовлює анальгезію, а за умови різкого зниження її кількості у задньому розі сосстерігається низька чутливість до болу. Трансмітерами у волокнах такого типу є також кальцитонін, вазоактивний інтестинальний пептид( у внутрішніх органах) (Nicholls et al, 1992). Яка речовина є медіатором болу у А-дельта волокнах, поки що остаточно не з'ясовано.

У процесі нейротрансмісії в задньому розі важливою є частота ноцицептивних імпульсів, які надходять з периферії: якщо вона перевищує 3 Гц, то постсинаптичний сигнал стає тривалішим, що сприяє підсиленню болу.

Нині сформована концепція ендогенних систем контролю болу. Дані системи можуть блокувати передачу ноцицептивної інформації на спинномозковому рівні, переривачами у такому разі є опіоїдні пептиди і моноаміни. Ендогенна система контролю болу має трьохрівневу побудову: спинний мозок, довгастий мозок, середній мозок. Рівень заднього рогу – це перша структура, де пригнічується аферентна ноцицептивна імпульсація, що відбувається за допомогою речовин, які виділяються закінченнями аксонів ендогенної системи контролю болу. У такому разі висхідні компоненти аферентної ноцицептивної системи взаємодіють із структурами ретикулярної формації довгастого мозку, ядрами шва, центральною сірою речовиною. У спинному мозку є місцеві сегментарні системи пригнічення болу шляхом пресинаптичної і постсинаптичної дії серотоніном, ГАМК, субстанцією Р. P.R. Melsack, P.D. Wall ще в 1965 році запропонували теорію «вхідних воріт» для пояснення механізмів болу. Ця теорія передбачає, що нейронний механізм, розташова-

ний в задніх рогах спинного мозку, діє як ворота, які можуть збільшувати чи зменшувати потік нервових імпульсів з периферії до ЦНС:

1) Желатинозна субстанція діє як спинномозкові «вхідні ворота», контролюючи проведення нервових імпульсів від периферичних рецепторів до нейронів спинного мозку, релейних нейронів, які відіграють важливу роль у сприйнятті больового сигналу і формуванні у відповідь реакції на біль.

2) Спинномозковий воротний механізм обмежує передачу ноцицептивних імпульсів до релейних нейронів. «Ворота зачиняються», коли інтенсивність імпульсації по добре мієлінізованих проприоцептивних аферентних волокнах великого діаметра висока. Коли ж зростає аферентний потік по тонких немієлінізованих волокнах (А-дельта, С), воротний механізм полегшує проходження ноцицептивних імпульсів до релейних нейронів – відбувається «відкриття воріт».

3) На спинномозковий воротний механізм діють імпульси по нисхідним шляхам із стовбура головного мозку и кори. За таких умов ретикулярна формація стовбура пригнічує діяльність спинномозкових релейних нейронів, а кора регулює активність ретикулоспинальних систем.

4) Спеціальна система волокон великого діаметра спроможна проводити імпульси з великою швидкістю, тому вона є пусковим механізмом центрального контролю. Цю функцію виконує система задні стовпи – медіальна петля і постеріолатеральна система.

5) У випадку досягнення критичного рівня збудження релейних нейронів потік імпульсів передається у мозок переважно через антеріолатеральну висхідну систему – по волокнах спіноталамічного шляху у вентробазальний відділ таламуса, а звідти – у соматосенсорну кору, а також у медіальний відділ таламуса, ретикулярну формацію, структури лімбічної системи.

Активация означених структур мозку є основою сенсорно-дискримінативних, мотиваційних і когнітивних компонентів загальної реакції на біль, які, взаємодіючи між собою забезпечують інформацію про локалізацію, просторово-часові характеристики болу, мотиваційні тенденції щодо «відходу» від болу або агресивну поведінку і когнітивну інформацію, формуючи, таким чином, відповідь організму на біль [4, 8, 9, 15, 24, 27, 28,30,31].

У формуванні реакції організму на біль приймає участь ретикулярна формація стовбура мозку, яка є важливою зоною сприйняття, аналізу і інтеграції ноцицептивної інформації. Вона справляє тонічний гальмівний вплив на передачу аферентних сигналів зі всіх рівнів соматичної системи, у тому числі на спинномозковий «воротний» механізм. Зв'язок ретикулярної формації з гіпоталамусом, базальними ядрами і лімбічною системою забезпечує реалізацію нейроендокринних і емоційно-афективних проявів болу, що мають місце у випадку ушкоджуючих дій. Безпосередні і опосередковані зв'язки ретикулярної формації з корою визначають її участь у реакціях

пробудження, насторожування на ушкоджуючі стимули. Таким чином, основні принципи теорії «вхідних воріт» враховують специфічність рецепторів, роль висхідних і нисхідних систем головного та спинного мозку, фізіологічні механізми конвергенції, сумації, полегшення і гальмування.

На основі концепції активації товстих нервових волокон через релейні інтернейрони і гальмування передачі ноцицептивної аферентації базуються анагетичні ефекти акупунктури, черезшкірної електронейростимуляції, інших рефлекторних методів, спроможних підвищити активність товстих, добре мієлінізованих сенсорних волокон. Згідно з «воротною» теорією акупунктурний вплив розглядається як гіперстимуляційний і для анальгезії, що викликана цим впливом, притаманні три основні риси:

1) Для зменшення болю на організм впливають інтенсивним подразником, який викликає потужний потік аферентної імпульсації.

2) Інколи для утворення сенсорного потоку впливають на ділянку, яка росташована на віддалі від зони болю.

3) Сенсорний потік, який, зазвичай, буває не тривалим (до 40 хв.), повторюючись на протязі 8–14 сеансів, може зняти хронічний біль на довгий час.

Усунення болю за допомогою короточасного сильного подразнення віддалених точок акупунктури (або тригерних точок, А-Ши точок) можна пояснити базуючись на «воротній» теорії: вірогідно, у цьому механізмі можуть брати участь ділянки стовбура мозку, які справляють сильний гальмівний регулюючий вплив на передачу імпульсів у системі, що проводить больову інформацію. Ці ділянки, які складають «центральный налаштувальний механізм», отримують аферентну інформацію від різних частин тіла і, у свою чергу, мають проєкції у різні відділи головного і спинного мозку. Подразнення ТА акупунктурою голкою або іншими способами стимуляції, що активують товсті нервові волокна, могло б привести до підсилення потоку аферентних імпульсів у «центральный налаштувальний механізм», що зачинило б ворота для надходження імпульсів (у т.ч. і ноцицептивних) від певних ділянок тіла. Для пояснення тривалого усунення болю після всього лише короточасного подразнення, R. Melzack пропонує додатково постулювати наявність тривалої, реверберуючої активності у нейронних ланцюгах, яка може лежати у основі «пам'яті» про раніш перенесені ушкодження. Слабкі аферентні потоки, такі як імпульси від патологічних вогнищ, або такі, що виникають у разі активації ТТ, можуть полегшити утворення таких реверберуючих ланцюгів. Потужний аферентний потік, викликаний акупунктурним, електропунктурним або іншим сильним подразником, спроможний разірвати такі ланцюги. Більш того, коли біль заблокований, навіть на короткий час, хворий стає активним, відновлює нормальну рухову діяльність (таку, наприклад, як ходьба, праця, тонкі рухи у пальцях кисти у разі письма, шиття, гри на музичних інструментах), то нормальні патерни пропріоцептивної імпульсації, що виникають

внаслідок цього, можуть запобігати поновленню патологічної реверберуючої нейронної активності, яка зумовлює тривалий біль.

### Список літератури

1. Anatomical atlas of Chinese acupuncture points. (1988) Jinan: Shandong Science and technology press, pp. 265.
2. Arnold M., Bousser M., Fahrni G, et al. (2006) Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*, no 37(10), pp. 2499–2503.
3. Chinese acupuncture and moxibustion. (2002) Shanghai: Publishing house of Shanghai University of TCM, pp. 371.
4. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. (2007) Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of Internal Medicine*, vol.147, no 7, pp. 478—491
5. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C., Gammans R.E., Sabounjian L.A. (1997) A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, no 49, pp. 671–678.
6. Cule de Moran Zh. (2005) Kytayskaia akupunktura. [Chinese acupuncture] Balbe. T.1–5, pp. 1315.
7. Dashtabi A.; Z. Mazloom; M. Fararouei. (2016) Oral L-ArGInine Administration Improves Anthropometric and Biochemical Indices Associated With Cardiovascular Diseases in Obese Patients: A Randomized, Single Blind Placebo Controlled Clinical Trial Res *Cardiovasc / Med.*, no 5(1). pp. 29419.
8. Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, Zhang W. (2011) Effect of oral L-arGInine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J*, no 162(6), pp. 959–65.
9. Ed. C. Raine, H. Mc Farland, R. Hohereld. (2008) *Multiple Sclerosis*. Stuttgart, pp. 474.
10. Smestad C., Sandvik L., Holmoy T. et al. (2008) Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *J. Neurology*, no 255, pp. 49–55.
11. Beliakov V. V. (2002) Novyi vzhliad na mekhanizmy formirovaniya reflektornykh i kompressyonnykh syndromov osteokhondroza pozvonochnyka. [A new look at the mechanisms of the formation of reflex and compression syndromes of the osteochondrosis of the spine] *Manualnaia terapiya*, no 3, pp. 20–25.
12. Bolevye syndromy v nevrolohycheskoi praktyke (1999) [pain syndromes in neurological practice] [Vidp. red. A.M. Veina]. Moskva. pp.367.
13. Bolevye syndromy v nevrolohycheskoi praktyke (2010) [pain syndromes in neurological practice] [Vidp. red. prof. V.L.Holubeva.] (3rd ed.), pp 336s.
14. Bolezni nervnoi systemy: Rukovodstvo dlia vrachei (2008) [nervous system diseases guide for

- doctors]: [Vidp. red. N.N.Iakhno, D.R.Shtulmana] (3rd ed.), pp. 512.
15. Dovhyi I.L. (2016) Zakhvoriuvannia peryferychnoi nervovoi systemy [diseases of the peripheral nervous system] [Vidp. red. N.K. Svyrydova]. – B. Tserkva: PAT «Bilotserkivska knyzhkova fabryka». T. 1, pp. 718.
  16. Dovhyi I.L. Zakhvoriuvannia peryferychnoi nervovoi systemy / [Vidp. red. N.K. Svyrydova]. – B. Tserkva: PAT «Bilotserkivska knyzhkova fabryka». – 2016. – T. 2. – 522 s.
  17. Dovhyi I.L. Zakhvoriuvannia peryferychnoi nervovoi systemy / [Vidp. red. N.K. Svyrydova]. – B. Tserkva: PAT «Bilotserkivska knyzhkova fabryka». – 2016. – T. 3. – 463 s.
  18. Yzbrannyye lektsyy po nevrolohyy II. [Vidp. red. prof. Holubeva V.L.] – M.: MEDpress-ynform. – 2012. – 480 s.
  19. Macheret Ye.L., Dovhyi I.L., Korkushko O.O (2006) Osteokhondroz poperekovoho viddilu khrebt, uskladnenyi hryzhamy diskiv. // Pidruchnyk. Tom. 1, 2. – K., – 256 s.
  20. Macheret Ye.L., Parnikoza T.I., Chupryna H.M. et al. (2005) Suchasnyi pohliad na problemu cherepno-mozkovoï travmy ta yïi viddaleni naslidky [A modern look at the problem of craniocerebral trauma and its long-term consequences] navchalno-metodychnyi posibnyk. Kyiv, pp. 142.
  21. Macheret Ye.L., Chupryna H.M., Svyrydova N.K. et al. (2005) Deiaki mekhanizmy tsefalhii (tradytsiini ta suchasni pohliady). Some mechanisms of cephalalgia (traditional and modern look). Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv KMAPO, vol 14, no 1, pp. 703–708.
  22. Svyrydova N.K. (2016) Neuroprotektornyye svoïstva arhynyna: dokazatelnost 2016 h. [neuroprotective properties of arginine, evidence of 2016] Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 4(10), pp. 70–77.
  23. Svyrydova N.K. (2016) Novi mozhlivosti terapiï dorsalhnii, asotsiiiovanykh z miavezvym spazmom [New possibilities for the treatment of dorsalgia associated with myasthenia spasm]. Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 2 (8), pp. 22–27.
  24. Svyrydova N.K. (2015) Radykulopatyy i bessymptomnye hryzhy pozvonochnyka: dyfferentsyalnaïa dyahnostyka i lechenye [Radiculopathy and asymptomatic backbone chryosomes: differential diagnostics and treatment] Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 6 (6), pp. 4–12.
  25. Svyrydova N.K., Inhula N.I. (2015) Osteokhondroz shynohoho viddilu khrebt ta yoho naslidky: diahnostyka ta likuvannia (klinichnyi vypadok) [Osteochondrosis of the cervical spine and its consequences: diagnosis and treatment (clinical case)]. Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 6 (6), pp. 31–37.
  26. Svyrydova N.K., Fedash-Kyrsanov A.A., Kucheeva Y.S., Svystun V.Iu. (2015) Holovnye boly pry patolohycheskykh protsessakh v oblasti shey [Headaches in pathological processes in the field of necks]. Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 6 (6), pp. 23–28.
  27. Svyrydova N.K. (2016) Bol v spyne, kak chastaïa prychna obrashcheniya k nevrolohu [Back pain is a common cause of a neurologist's call] Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 5(11), pp. 35–39. [in Russian].
  28. Svystun V.Iu., Cherednichenko T.V., Dryhant L.P., Parnikoza T.P., Sereda V.H., Khanenko N.V. (2016) Mihren: osoblyvosti pryntsyypiv likuvannia [Migraine: features of treatment principles]. Skhidno-yevropeïskyi nevrolohichnyi zhurnal, no 2(8), pp. 4–9. [in Ukrainian]
  29. Skoromets A.A., Skoromets H.A. (2006) Topycheskaïa dyahnostyka [Topical diagnosis] St.Petersburg, Russia [in Russian]. pp 397.
  30. Chupryna H. M. (2015) Pidkhody do kompleksnoho likuvannia khvorykh na rozsiiani skleroz za umov komorbidnosti z vykorystanniam metodiv refleksoterapiï [Approaches to complex treatment of patients with multiple sclerosis under conditions of comorbidity using reflexotherapy methods] Yevropeïskyi nevroloh. zhurn, no 3, pp. 44–48.
  31. E.L. Macheret, N.K. Murashko, A.V. Pysaruk (2000) Metody dyahnostyky vehetatyvnoi dysfunktsyy [Methods of diagnosing vegetative dysfunction] Ukrainskyi medychnyi chasopys, no 2, pp. 16. [https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3A ux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3A ux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180)
  32. Svyrydova N.K. (2016) Kohnityvni ta emotsiyno-osobystisni porushennia u khvorykh na hipertenzyvnu entsefalopatiiu. Stan mozkovoho krovoobihu pry arterialnii hipertenzii (naukovyi ohliad ta osobysti sposterezhenntia) [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\\_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzom%3D-120)
  33. Murashko N.K. (2006) Dystsyrkuliatorna entsefalopatii 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=%2F citations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120)

## Болевые синдромы: механизмы ноцицепции и антиноцицепции

### Свиридова Н.К.

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

### Чуприна Г.Н.

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

### Парникоза Т.П.

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

### Середа В.Г.

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

### Ханенко Н.В.

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

### Чередниченко Т.В.

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

### Свистун В.Ю.

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

### Елизарова О.В.

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

## Резюме

Традиционно рассматривают две основные концепции во взглядах на морфофизиологические основы боли. Первая концепция гласит, что в коже болевые рецепторы, от которых начинаются специфические афферентные пути к головному мозгу, где находятся специальные центры для обработки болевой информации. Другая концепция, которую выдвинул Голдшейдер, – неспецифическая теория боли, или теория интенсивности, «паттерна», согласно которой любой сенсорный стимул, который достигает определенной интенсивности, может вызвать боль. То есть, специфических болевых структур не существует, а боль является результатом суммации термических, механических и других сенсорных стимулов.

**Ключевые слова:** боль, ноцицептивная боль, антиноцицептивная концепция, патогенез боли, механизм боли

## Painful Syndromes: Mechanisms of Nociception and Antinociception

### Svyrydova N.

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

### Chuprina G.

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

### Sereda V.

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

### Khanenko N.

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

### Cherednichenko T.

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

### Svystun V.

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

### Yelizarova O.

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

## Resume

Traditionally, two main concepts are considered in the views on morphophysiological bases of pain. The first concept suggests that the skin has pain receptors, from which begin the specific afferent pathways to the brain, where there are special centers for the treatment of pain information. Another concept put forward by the Goldscheider is a non-specific pain theory, or a theory of intensity, a «pattern» according to which any sensory stimulus that reaches a certain intensity can cause pain. That is, specific pain structures do not exist, and pain is the result of a combination of thermal, mechanical and other sensory stimuli.

**Key words:** pain, nociceptive pain, antinociceptive concept, pain pathogenesis, pain mechanism

# Реабілітація пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт методами озонотерапії, кінезітерапії, фізіотерапії і акупунктури

## ■ Довгий І.Л.

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

## ■ Свиридова Н.К.

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

## Резюме

Серед цереброваскулярних захворювань гострі порушення мозкового кровообігу, так звані в клінічній практиці мозкові інсульти характеризуються особливою тяжкістю перебігу і великим відсотком несприятливого результату.

У світі щорічно реєструється 16 млн інсультів, соціально-економічна значимість проблеми обумовлена, в значній інвалідизації хворих, число яких в світі складає понад 60 млн. Під впливом озонкисневої суміші в крові утворюються озоніди, які переміщуються з потоком крові по всьому організму. Значна частина озонідів проникає через гематоенцефалічний бар'єр в головний мозок, де вони надають, насамперед мембраностабілізуючий ефект, шляхом покращення структурно-функціональних властивостей ліпідного шару нейрональних мембран. Озонотерапія може знизити рівень глюкози в крові, тому вона важлива для профілактики інсульту особливо у хворих на цукровий діабет, на додаток до її впливу на клітинний метаболізм і стимуляцію ендогенних механізмів для боротьби з хронічним окислювальним стресом.

**Ключові слова:** озонотерапія, рефлексотерапія, інсульт, цукровий діабет

Серед цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), так звані в клінічній практиці мозкові інсульти

характеризуються особливою тяжкістю перебігу і великим відсотком несприятливого результату [6]. Але ГПМК – поняття більш широке, включає в себе як інсульт, так і мінущі порушення мозкового кровообігу – ПНМК (по вітчизняній класифікації) або транзиторні ішемічні атаки – ТІА (по більшості зарубіжних класифікацій та класифікації ВООЗ) [18]. У світі щорічно реєструється 16 млн інсультів, соціально-економічна значимість проблеми обумовлена, в значній інвалідизації хворих, число яких в світі складає понад 60 млн [20]. Половина всіх пацієнтів, які перенесли інсульт залишаються інвалідами. Інвалідність і передчасна смертність, викликана інсультом, подвоюється по всьому світу до 2030 року [24]. У країнах Європи на інсульт припадає близько 4% всіх витрат охорони здоров'я. Наприклад, тільки у Франції вартість постінсультної допомоги протягом 1,5 року на одного пацієнта становить 19 513 € [16].

Основні підтипи інсульту зустрічаються з наступною частотою: атеротромботичний – 34% (тромбози мозкових судин – 21%, артеріоартеріальні емболії – 13%), лакунарний – 22%, кардіоемболічний – 22%, гемодинамічний – 15%, по типу гемореологічної мікрооклюзії – 7%. Кожен з підтипів має свої типові клінічні прояви і інструментально-лабораторні характеристики [26, 3]. За даними статистики МОЗ України за 2014 р. кількість офіційно зареєстрованих випадків захворювань нервової системи перевищує 4,1 млн, з яких понад 2,5 млн припадає на цереброваскулярну патологію, з них 280 тис (11,2%) склали особи працездатного віку. Залишається високою загальна смертність від ЦВЗ – 87 тис. Левову частку займають хронічні порушення мозкового кровообігу, які невропатологи за звичай називають дисциркуляторними енцефалопатіями.

Якщо порівняти структуру неврологічної захворюваності в Україні та країнах Європи, можна помітити деякі відмінності. У нашій країні дещо більша питома вага ЦВЗ (65 vs 55%) і вегетосудинної дистонії (12,7 vs 7,9%). Можливо, більш високі

показники поширеності цереброваскулярної патології пов'язані з більш частим встановлення діагнозу «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ), тоді як в розвинених країнах частіше фігурує діагноз «деменція» [17]. Хронічні порушення мозкового кровообігу (або ДЕ) складають до 90% всіх форм ЦВЗ. Узагалі, хронічна ішемія мозку виникає із-за підступності артеріальної гіпертензії (АГ) так як вона тривалий час може існувати без клінічних проявів, завдаючи шкідливого впливу на судини та тканину головного мозку [23, 38]. Найбільш частими факторами ризику ДЕ є атеросклероз, (АГ), цукровий діабет (ЦД), хвороби серця. Поєднання цих факторів підвищує ступінь ризику розвитку мозкового інсульту, деменції [15, 37].

Взагалі, ЦВЗ є третьою причиною смерті, основною причиною інвалідності у дорослих і другою причиною недоумства, тобто є глобальною проблемою охорони здоров'я [34]. В Україні проживає понад 1 мільйон осіб, що перенесли інсульт і щорічно реєструється близько 100 тисяч повторних інсультів, при цьому 30% становлять пацієнти працездатного віку, а до праці повертається лише кожен п'ятий хворий [25].

У найближчі десятиліття експерти ВООЗ припускають подальше зростання кількості ішемічних інсультів, через зростання числа людей похилого віку і значною поширеністю таких факторів ризику, як АГ, ЦД, ожиріння, куріння та ін. Вік є найбільшим фактором ризику в 1-й рік після першого інсульту, люди старше 65 років мають в 7 разів вищий ризик померти від інсульту [36, 16]. Сам по собі, ЦД – незалежний і потужний предиктор розвитку ішемічного мозкового інсульту і ТІА. Смертність хворих з ГПМК і ЦД (як на госпітальному етапі, так і у віддалені терміни) в 2–5 разів вища, ніж у пацієнтів з інсультом без діабету [14].

На формування ЦВЗ, зокрема мозкових інсультів, впливають тривалі стресові ситуації, зростаюча стресогенність, «життя, повне стресових подій» [6]. Постінсультна депресія (ПД), яка розвивається у 40–60% пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, робить істотний вплив на процес реабілітації. ПД у пацієнтів молодого віку визначається значно частіше (75%), ніж у літніх (55%), розвиваючись в ранньому відновлювальному періоді мозкового інсульту. У пізньому відновлювальному періоді може бути виявлена зворотна тенденція – у 69% осіб похилого віку та у 57% молодих [2]. Часто ПД спостерігається не в чистому вигляді, а в складі комплексного психопатологічного синдрому, який в цілому можна охарактеризувати як астено-депресивний синдром [7]. У постінсультних пацієнтів може турбувати головний біль – 90%, центральний постінсультний біль – 7%, біль в суглобах паретичних кінцівок – 13%, больовий синдром, пов'язаний зі спастичністю в паретичних кінцівках – 11%. Біль може серйозно перешкоджати тренуванню порушених рухів і функцій, ускладнювати процес функціонального відновлен-

ня та погіршувати якість життя пацієнтів і людей, які їх оточують [28, 2]. Поєднання хронічного болю і депресивних розладів у постінсультному періоді, ймовірно, призводить до формування особливого стану, в основі якого лежить «порочне коло», де біль і депресія потенціюють один одного [1]. Єдиним ефективним заходом боротьби з ЦВЗ є корекція виявлених чинників ризику, але при цьому, у 25–40% молодих пацієнтів відзначається криптогенний інсульт, тобто інсульт неуточненої етіології [29, 5, 4].

У лікуванні ішемічних розладів озонотерапія застосовувалася протягом останніх 100 років. Тому що озон позитивно діє на всі основні ланки патогенезу ЦВЗ і мозкових ішемічних інсультів, зокрема. При ішемічних процесах знижується кровотік, що призводить до зниження доставки кисню і ішемії/реперфузії. Вони викликають каскад метаболічних порушень, таких як зниження аеробного метаболізму глюкози (зниження рівнів АТФ), запальних змін, які супроводжуються ацидозом тканин і збільшенням кількості вільних радикалів [30, 39].

Озон, що має пряму дію на еритроцити, покращує їх реологічні властивості, збільшує пропускну здатність кисню, а також поверхню теплообміну [35]. Озонотерапія також покращує артеріальний та венозний кровотік, підвищує здатність крові проходити через капіляри і, отже, збільшує приплив кисню до всіх систем органів. Озон також зменшує агрегацію тромбоцитів, сприяє утворенню перекису водню ( $H_2O_2$ ) на ділянці тромбу, таким чином знижуючи тромбоз [32]. Також озонотерапія може бути корисна при лікуванні постгеморагічного вазоспазма [31].

Під впливом озono-кисневої суміші в крові утворюються озоніди, які переміщуються з потоком крові по всьому організму. Значна частина озонідів проникає через гематоенцефалічний бар'єр в головний мозок, де вони надають, насамперед мембраностабілізуючий ефект, шляхом покращення структурно-функціональних властивостей ліпідного шару нейрональних мембран [21].

Також озонотерапія може знизити рівень глюкози в крові. Тому вона важлива для профілактики інсульту особливо у хворих на ЦД, на додаток до її впливу на клітинний метаболізм і стимуляцію ендогенних механізмів для боротьби з хронічним окислювальним стресом [33].

Озонотерапія може поєднуватися з традиційно застосовуваними медикаментозними засобами [21]. Кінезітерапевтичні комплекси або ЛФК (лікувальна фізична культура) сприяють покращенню рухових функцій, сприяють зменшенню клінічних симптомів, в т.ч. регресу головного болю, запамороченню, шуму в голові; а в поєднанні з озонотерапією зменшуються вираженість похитування при ході, загальна слабкість, покращується координація рухів [27]. Класичний і сегментарний масаж, точковий масаж паретичних кінцівок по-

кращують результати відновного лікування пацієнтів з порушенням рухових і чутливих функцій після інсульту. Використання технік м'якої мануальної терапії (МТ) – прийоми постізометричної релаксації (ППР) – підвищує ступінь відновлення неврологічних функцій післяінсультних пацієнтів [8]. Фізіотерапевтичні процедури нормалізують кровообіг, тонус і трофіку м'язів, зменшують судинний і м'язевий спазм, діють беззаспокійливо, протинабряково, підвищують функціональні можливості систем організму. Найбільш ефективними видами фізіотерапевтичного лікування при відновленні післяінсультних пацієнтів є електростимуляція синусоїдальними модульованими струмами (СМТ), магнітотерапія, електрофорез з очнопотилочною локалізацією електродів, озокеритотерапія [8].

Під впливом акупунктури покращується церебральна гемодинаміка, мікроциркуляція, медіаторний та вуглеводний обмін, вегетативно-ендокринні дисфункції, провідність нервових імпульсів, підвищується психічний і фізичний тонус. Також важлива седативна дія акупунктури і її антиспастична дія на м'язи.

### Мета роботи

Вивчення ефективності застосування методу озонотерапії і акупунктури в комплексному лікуванні пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт.

### Матеріал і методи дослідження

Проліковано 125 пацієнта (68 чоловіків і 57 жінок) з ішемічним інсультом в басейні середньої мозкової артерії із сприятливими наслідками (94 осіб – з завершеним атеротромботичним інсультом, 27 – після лакунарного інфаркту, 4 – з кардіоемболічним інсультом). Вік пацієнтів становив від 38 до 77 років. Основною причиною захворювання був атеросклероз в поєднанні з АГ, ішемічна хвороба серця з порушенням серцевого ритму і серцевою недостатністю I–II ступеня – у 67 пацієнтів (53,6%). Лікування і обстеження відбувалося на базі Київської клінічної обласної лікарні в період з лютого 2014 по грудень 2017 р.

Діагноз ішемічного інсульту встановлювали на підставі комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії головного мозку, даних неврологічного статусу.

З метою оцінки клінічних параметрів і визначення ефективності лікування досліджували ступінь порушення неврологічних функцій, суб'єктивну оцінку самого пацієнта, шкалу Інсульту (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) для визначення стану ступеня тяжкості, Індекс Бартеля для оцінки моторики, Шкалу Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS) для оцінки депресії, Пробу з 10 словами із повторенням 5 разів для оцінки пам'яті. Реабіліта-

цію пацієнти проходили через 3 тижні – 2 місяці після інсульту.

У 1-й день дослідження і лікування скаржилися на головний біль 84 пацієнта (67,2%), запаморочення – 67 (53,6%), шум у голові, вухах – 98 (78,4%), порушення сну – 57 (45,6%) пацієнтів.

За шкалою NIHSS вираженість неврологічного дефіциту в перший день надходження в 125 пацієнтів становила  $11,50 \pm 0,36$  бала, що відповідало порушенню середнього ступеня важкості.

Для обстеження моторики (функції самообслуговування) використовували Індекс Бартеля –  $76,14 \pm 3,65$ ; рівень депресії за шкалою Гамільтона відповідав  $18,71 \pm 1,57$ ; Пробу з 10 словами для оцінки пам'яті –  $69,7 \pm 3,71$ .

### Результати роботи

Проводили лікування і дослідження 125 пацієнтами методами озонотерапії, кінезітерапії, масажу (класичного – спини, рефлекторно-сегментарного, точкового – шийно-комірцевої зони), ППР м'язів шиї, фізіотерапії та акупунктури.

Озонування проводили 0,9% фіз. розчину безпосередньо перед використанням шляхом барботажа розчину озono-кисневої суміші, до отримання концентрації озону 2,0 мг/л у кількості 200 мл, 2–3 рази на тиждень 7–8 процедур.

Курс озонотерапії з концентрацією озону 1,0 мг/л в фіз. розчині 200 мл повторювали 3 рази в тиждень 7–8 процедур через 2 місяці.

Кінезітерапію / ЛФК проводили в формі лікувальної гімнастики, основними елементами якої є лікування положенням, пасивні та активні рухи, навчання правильній ході, а також дихальну гімнастику. На основі активних рухів в подальшому будується навчання ході та самообслуговування. До загальних принципів при проведенні ЛФК відносяться: поступове збільшення навантажень, неприпустимість втоми, дозування зусиль [22].

При ЛФК у пацієнтів із спастичними паралічами дотримувалися правила «часткових» об'ємів (підсилення м'язів спочатку проводиться в діапазоні малих амплітуд, по мірі зміцнення м'язів цей об'єм збільшується до фізіологічного), дотримувалися рівномірного дихання, досить ранній перехід від «абстрактних» гімнастичних вправ до тренування найпростіших побутових навичок [9].

Пасивні рухи виконували на хворій і на здоровій стороні, в повільному темпі (швидкий темп може сприяти підвищенню тону) по 7–10 повторів на кожній суглобовій вісі. Поєднували пасивні рухи з дихальною гімнастикою і навчанням пацієнтів активному розслабленню м'язів.

У домашніх і/або амбулаторних умовах заняття ЛФК проводилися протягом 6 місяців через день або 2 рази в тиждень.

Використовували механотерапію у вигляді настільних тренажерів для кистей і пальців, спеціальних пристроїв для зниження м'язевого тону.

Проводився класичний масаж спини і рефлекторно-сегментарний масаж щодня протягом 2-х тижнів на етапі стаціонарної реабілітації та 2-3 курси по 8-10 сеансів на етапі амбулаторної або домашньої реабілітації протягом 1 року після інсульту. По показанням проводився точковий масаж шийно-комірцевої зони; за гальмівною методикою при геміпарезах м'язевої спастичності, паркінсонподібному синдромі кожен день або через день.

При необхідності проводили ПІР м'язів шії, плечового пояса, верхніх і нижніх кінцівок 4-8 сеанси 1-2 курси.

Фізіотерапевтичне лікування: використовували електростимуляцію СМТ м'язів синергістів і антагоністів поперемінно або м'язів тільки з нормальним тонусом, або тільки спастичних м'язів паретичних кінцівок. СМТ проводили за допомогою апаратів, що генерують змінні струми підвищених частот і імпульсні струми низької частоти. Проводили по 8-10 сеансів 2-3 курси протягом 1 року після інсульту.

При помірному м'язевому тонусі паретичної кінцівки поєднували електростимуляцію м'язів з тепловими процедурами (озокерит, парафін), при вираженому м'язевому тонусі – лише теплові процедури. Для зниження тону м'язів застосовували кріотерапію (целофанові пакети з льодом прикладали на спастичні м'язи), перша процедура 5 хв, друга – 7 хв, третя і наступні – 10 хв, курс лікування – 15-20 сеансів. По показанням, застосовували місцеве знеболення суглобів паретичних кінцівок (компреси, лікувальні медичні блокади) [10].

Магнітотерапію (постійне магнітне поле) використовували на шийно-комірцеву область при порушеннях венозного відтоку: індуктори с різнойменними полюсами розміщували паравертебрально на рівні CIV-ThIV хребців на 10-15 хв, 8-12 процедур щодня або через день. При м'язевій спастичності постійне магнітне поле на м'язи-згиначі руки і розгиначі ноги, 20-30 мТл, 15-20 хв, 8-10 процедур через день.

Голковколювання застосовували при постінсультних розладах мови: точки акупунктури (ТА) С-5, С-7, Т-14, VB-20, VB-34, V-10 (по тонізуючій методиці).

Застосовували акупунктурні рецепти при супутніх симптомах:

– ТА 3-5 – АГ, головний біль, запаморочення, нетримання сечі, неврози, біль в серці (+ МС-6 + V-15), небажання розмовляти, сонливість (+ R-4);

– ТА-7 – АГ (переважно з підйомом діастолічного АТ), болі в області серця, серцебиття, порушення сну, неспокій, дратівливість, тривога, депресії і фобії (+ МС-7, + Р-10);

– Т-14 – напруга і біль м'язів шийно-потилічної області, головний біль, запаморочення, вегетативно-ендокринні дисфункції, депресія і виражений астеничний стан (+ V-11 – «магічний трикутник сили»);

– VB-34 – чутливі і рухові порушення в області нижніх кінцівок, запор, психоемоційні розлади (+ VB-20 + F-3);

– V-10 – відчуття важкості в голові, запаморочення, шум і дзвін у голові та вухах (+ VB-20, F-3, R-3, T-20), напруга і біль м'язів шийно-потилічної області (+ TR-10), окорухові порушення і зниження зору (+ IG-6), астеничний стан (+V-23, R-3), головний біль, когнітивні порушення.

Застосовували аурикулярні точки (АР): АР 28, 29, 55, 95, 100 – голки ставили на 40-60 хв або мікроголки на 4-7 днів. При порушенні координації – АР-25, 29, 37, 55, 95; при депресії – ТА С-3, С-9, АР-13, 51, 82 (точки АР методом електропунктури) [11, 13, 12].

### Обговорення і висновки

При аналізі результатів реабілітаційного лікування 125 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт оцінювали клінічні параметри в 1 добу і на 21 добу після лікування.

Протягом лікування відзначалася позитивна динаміка суб'єктивного стану пацієнтів: скарги на головний біль 18 пацієнта (14,4%), запаморочення – 38 (29,6%), шум у голові, вухах – 57 (46,4%), порушення сну – 8 (6,4%) пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

### Клінічні прояви цереброваскулярних захворювань після лікування

Симптоми	Скарги пацієнтів в 1 день (%)	Скарги пацієнтів на 21 день (%)
Головний біль	67,2	14,4
Запаморочення	53,6	29,6
Шум в голові, вухах	78,4	46,4
Порушення сну	45,6	6,4

За шкалою NIHSS вираженість неврологічного дефіциту становила  $11,50 \pm 0,36$ ; Індекс Бартеля (функція самообслуговування) –  $84,23 \pm 4,31$ ; за шкалою Гамільтона (рівень депресії) відповідав  $14,81 \pm 1,05$ ; Проба з 10 словами (оцінка пам'яті) –  $74,8 \pm 4,23$ . Значні позитивні зміни відбувалися в психоемоційній сфері – зменшилася афективність, покращився фон настрою, пам'ять, мислення, нормалізувався сон, зменшилася загальна слабкість, з'явилася мотивація до одужання. Таким чином, застосування озонотерапії (озонкисневої терапії) в поєднанні з рефлексотерапією (акупунктурою), а також кінезітерапією і фізіотерапією показало високу ефективність лікування пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт.

### Список літератури

1. Balkova N.B., Reminiak I.V. (2015) Depresyivni rozlady u khvorykh z pisliainsulnym bolovym syndromom [Depressive disorders in patients with post-stroke pain syndrome] Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Karpatski chytannia». Uzhhorod, pp. 37, [in Ukrainian].
2. Vasylevskaia O.V., Akhmerov F.R., Kormachev M.V., Panov A.V., Symunov Yu.L. (2007) Depressiya pry mozghovom insulte i prymerenye ozonooksyhenatsyy v vosstanovleny nevrolohycheskykh funktsiy [Depression in cerebral stroke and application of ozone oxidation in the recovery of neurological functions] Kazanskyi medytsynskyi zhurnal, no 4, pp. 176–178 [in Russian].
3. Vereshchahyn N.V., Pyradov M.A., Suslyna Z.A. (2002) Insult. Pryntsypy diahnostyky, lechenya i profilaktyky [Principles of diagnosis, treatment and prevention]. pp. 287 [in Russian].
4. Dubenko O.E. Kryptohennyi insult [cryptogenic stroke] (2016) Mezhdunarodnyi nevrolohycheskyi zhurnal, no 2, pp. 90–94 [in Russian].
5. Evtushenko S.K. (2015) Ot identyfikatsiyi novykh faktorov ryska v heneze kryptohennykh insultov [From the identification of new risk factors in the genesis of kryptonized strokes] Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Karpatski chytannia». Uzhhorod, pp.37 [in Russian].
6. Zozulia I.S., Holovchenko Yu.I., Onopriienko O.P. (2010) Insult. Takyka, stratehiia vedennia, profilaktyka, reabilitatsiia ta prohnozy [Stroke Tactics, strategy of management, prevention, rehabilitation and prognosis]. pp. 320 [in Ukrainian].
7. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. (2003) Reabylytatsiya posle insulta [rehabilitation after a stroke] RMZh, no 25, pp. 1390–1394 [in Russian].
8. Kovalchuk V.V. (2008) Pryntsypy orhanyzatsyy y efektyvnost razlychnykh metodov reabylytatsyy bolnykh posle ynsulta [Principles of organization and effectiveness of various methods of rehabilitation of patients after a stroke]. d. med. nauk: 14.00.13, pp. 377 [in Russian].
9. Kohan O.H., Naidyn V.L. (1988) Medytsynskaia reabylytatsiya v nevrolohiy y neirokhyrurhiy

- [medical rehabilitation in neurology and neurosurgery]. Medytsyna, pp. 304 [in Russian].
10. Kozelkyn A.A., Revenko A.V., Medvedkova S.A., Subbotovskaia L.V., Tolstykhova E.D. (2010) Sovremennye aspekty neiroreabylytatsyy postynsulnykh bolnykh [Modern aspects of neurorehabilitation of post-stroke patients] Mezhdunarodnyi nevrolohycheskyi zhurnal. no 8 [in Russian].  
www.mif-ua.com/archive/article/15235
  11. Luvsan H. (2000) Tradytsyonnye y sovremennye aspekty vostochnoi refleksoterapyi / [traditional and modern aspects of oriental reflexology]–Moskow, pp. 400 [in Russian].
  12. Murashko N.K., Morozova O.H. (2013) Refleksoterapiia [Reflexotherapy]. Kyiv, pp. 480 [in Ukrainian].
  13. Samosiuk Y.Z. Lyseniuk V.P. (2004) Akupunktura [Acupuncture] pp. 528 [in Ukrainian].
  14. Mankovskiy B. N. (2016) Sovremennye podkhody k lecheniyu dyabetycheskoi neiropatii – ot teoryi k praktyke [Modern approaches to the treatment of diabetic polyneuropathy from theory to practice] Zdorovia Ukrainy, no 1, pp. 12–13 [in Russian].
  15. Myshchenko T.S., Zdesenko Y.V. (2015) Novye vozmozhnosti antiyshemycheskoi terapii v lecheniy bolnykh s khronicheskymy narushenyami mozghovoho krovoobrashcheniya [New possibilities of anti-ischemic therapy in the treatment of patients with chronic circulatory disorders] Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Karpatski chytannia» Uzhhorod, pp. 37 [in Russian].
  16. Myshchenko T.S. (2015) Lechenye bolnykh ishemycheskym insultom [treatment of patients with ischemic stroke] Zdorovia Ukrainy [in Russian]. www.health-ua.com/articles/1002
  17. Myshchenko T.S. (2016) Sovremenniaia nevrolohiya v myre y v Ukraine: problemy, dostyazheniya, perspektivy [Modern neurology in the world and in Ukraine: problems, achievements, prospects] Zdorovia Ukrainy. no 1, pp. 10–11 [in Russian].
  18. Murashko N.K., Afanasiev V.V., Rumiantseva S.A., Sulik R.V. (2013) Hostri porushennia mozgovoho krovoobihu: diahnostyka i likuvannia [acute cerebrovascular accident: diagnosis and treatment] Kyiv, pp. 47 [in Ukrainian].
  19. Murashko N.K., Dryhant L.P., Kustkova A.S. et al. (2014) Dohospitalnyi etap pry ishemichnomu insulte [Pre-hospital stage in ischemic stroke]. Kyiv, pp. 25 [in Ukrainian].
  20. Pashkovska N.V., Pashkovskiy V.M. (2011) Hostri porushennia mozgovoho krovoobihu u khvorykh na tsukrovyy diabet [acute cerebrovascular accident in patients with diabetes mellitus] Praktychna anhiolohiia, no 5–6, pp. 5–14 [in Ukrainian].
  21. Pudov E.V. (2000) Dynamika klynyko-fyziolohycheskykh pokazatelei bolnykh ynfarktom mozgha v protsesse ozonoterapyi [Dynamics of clinical and physiological parameters of patients with cerebral infarction

- during ozone therapy]: Avtoref. dys. k.m.n. 14.00.13. N.Novhorod, pp. 22 [in Russian].
22. A.N. Belova. (1999) Rukovodstvo po reabylytatsyy bolnykh s dvyhatelnymy narushenyamiy [Guidance for the rehabilitation of patients with motor disorders]. pp. 648 [in Russian].
  23. Svyrydova N.K., Lubenets H.S. (2015) Nekontrolvana arterialna hipertenzia u khvorykh na khronichnu ishemiiu mozku [Uncontrolled arterial hypertension in patients with chronic cerebral ischemia] Skhidno-yevropeyskyi nevrolohichnyi zhurnal. no 2. pp. 3–13 [in Ukrainian].
  24. Svyrydova N.K., Lubenets H.S., Popov O.V., Pavliuk N.P., Usovych K.M. Svystun V.Iu. (2015) Kompleksne likuvannya hostrykh porushen mozkovoho krovoobihu [Comprehensive treatment of acute cerebrovascular abnormalities] Skhidno-yevropeyskyi nevrolohichnyi zhurnal. no 3. pp. 4–27 [in Ukrainian].
  25. Svyrydova N.K., Ponomarenko Yu.V., Inhula N.I., Bieliakova I.M., Ruda N.R., Pidhirna Kh.I. (2016) Skhidno-yevropeyskyi nevrolohichnyi zhurnal. no 2, pp. 3–13 [in Ukrainian].
  26. Suslyna Z.A. Vereshchahyn N.V., Pyradov M.A. (2001) Podtypy yshemycheskykh narusheny mozgovoho krovoobrashcheniya: dyahnostyka y lechenye [Subtypes of ischemic disorders of the cerebral circulation: diagnostics and treatment] Consilium medicum. no 5, pp. 218–221 [in Russian].
  27. Talysov R.F. (2010) Sanatornoe lechenye bolnykh s narushenyem mozgovoho krovoobrashcheniya s prymerenyem kynezoterapevtycheskykh kompleksov y ozonovykh vann [Sanatorium treatment of patients with impaired cerebral circulation with the use of kinesitherapy complexes and ozone baths:] avtoref. dys. kand. med. nauk: 14.03.11. Moscow, pp. 23 [in Russian].
  28. Kharina K.V., Balkova N.B., Romanova L.Ia. (2015) Retrospektyvnyi analiz chastoty zustrichaiemosti bolovykh syndromiv u khvorykh, shcho perenesly insult (za danymy medychnoi dokumentatsii) [Retrospective analysis of the incidence of pain syndromes in patients with stroke (according to medical records)] Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Karpatsky chytannia». Uzhhorod. pp.37 [in Ukrainian].
  29. Shamalov N.A., Kustova M.A. (2014) Kryptohennyi ynsult [cryptogenic stroke] Nevrolohya, neiropsykhya, psykhosomatyka, no 6, pp. 42–49 [in Ukrainian].
  30. Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, Gutierrez D, Ponce P, Cubero A, Robaina F, Carreras J. (2011) Brain Ischemia and Hypometabolism Treated by Ozone Therapy. Forsch Komplementmed. no 18. pp. 283–287.
  31. Orakdogan M, Uslu S, Emon ST, Somay H, Meric ZC, Hakan T. (2016) The Effect of Ozone Therapy on Experimental Vasospasm in the Rat Femoral Artery. Turk Neurosurg. no 26(6). pp. 860–865.
  32. Asia Pac Qiu J, Chen HS. (2016) Efficacy and safety of ozone therapy administered by autologous blood transfusion for acute ischemic stroke: study protocol for a multi-center open-label large-sample parallel randomized controlled trial. Clin Transl Nerv Syst Dis. no 1(2). pp. 37–42.
  33. Menéndez S, González R, Ledea OE, Hernández F, León OS, Díaz M. Ozono. (2008) Aspectos básicos y aplicaciones clínicas La Habana, Cuba: Editorial CENIC. no 10, pp. 320.
  34. Mukherjee D, Patil CG. (2011) Epidemiology and the global burden of stroke World Neurosurg, no 76(6 Suppl). pp. 85–90.
  35. Rodríguez VB, Hernández LL, González SL, Marín MD, Soberats JC, Peña RC. (2013) Prevención del ictus con la aplicación de ozonoterapia. Prevention of the stroke with the application of ozone therapy. www.bvs.sld.cu/revistas/mfr/v5n1\_13/mfr02113.htm
  36. Zuaznabar MA, Concepción OF, Marre GC, Vidal RM. (2008) Epidemiology of Cerebrovascular Diseases in Cuba, 1970 to 2006. MEDICC. no 10(2). pp. 338.
  37. Svyrydova N.K. (2016) Kohnityvni ta emotsiyno-osobystisni porushennia u khvorykh na hipertenzivnu entsefalopatii. Stan mozkovoho krovoobihu pry arterialnii hipertenzii (naukovyi ohliad ta osobysti sposterezhennia) [Kohnityvni ta emotsiyno-osobystisni porushennia u khvorykh na hipertenzivnu entsefalopatii. Stan mozkovoho krovoobihu pry arterialnii hipertenzii (naukovyi ohliad ta osobysti sposterezhennia)] Mezhdunarodnyi nevrolohicheskyy zhurnal. no 1(79). pp. 123–130 [in Ukrainian].  
[https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzom%3D-120)
  38. Murashko N.K. (2006) Dystyrkuliatorna entsefalopatii ta dementsiia: alhorytm diahnostyky i likuvannya [Dyscirculatory encephalopathy and dementia: algorithm for diagnosis and treatment] Ukr. med. chasopys, no 55, pp. 33–37 [in Ukrainian].  
[https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120)
  39. Svyrydova N.K. (2015) Novaia stratehiya lechenya kohnityvnykh [ A new strategy for treating cognitive impairment] Semeinaia medytsyna. no 3. pp. 81–84 [in Russian].  
[https://scholar.google.com.ua/citation?s?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AY0pCki6q\\_DkC%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citation?s?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2F citations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AY0pCki6q_DkC%26tzom%3D-120)

## Реабилитация пациентов, которые перенесли ишемический инсульт методами озонотерапии, кинезитерапии, физиотерапии и акупунктуры

### Довгий И.Л.

к.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

### Резюме

Среди цереброваскулярных заболеваний – острые нарушения мозгового кровообращения, так называемые в клинической практике мозговые инсульты, характеризуются особой тяжестью течения и большим процентом неблагоприятного исхода. В мире ежегодно регистрируется 16 млн инсультов, социально-экономическая значимость проблемы обусловлена значительной инвалидизацией больных, число которых в мире составляет более 60 млн. Под влиянием озонкислородной смеси в крови образуются озониды, которые перемещаются с током крови по всему организму. Значительная часть озониды проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где они оказывают, прежде всего мембраностабилизирующий эффект, путем улучшения структурно-функциональных свойств липидного слоя нейрональных мембран. Озонотерапия может снизить уровень глюкозы в крови, поэтому она важна для профилактики инсульта особенно у больных сахарным диабетом, в дополнение к ее влиянию на клеточный метаболизм и стимуляцию эндогенных механизмов для борьбы с хроническим окислительным стрессом.

**Ключевые слова:** озонотерапия, рефлексотерапия, инсульт, сахарный диабет.

## Rehabilitation of patients who suffered an ischemic stroke by methods of ozonotherapy, kinesiotherapy, physiotherapy and acupuncture

### Dovguy I.

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

### Svyrydova N.

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

### Resume

Among the cerebrovascular diseases of the acute cerebrovascular accident, so-called clinical practice, cerebral stroke is characterized by a special gravity of the course and a high percentage of adverse outcome. In the world annually 16 million strokes are registered, the socio-economic significance of the problem is caused, in the considerable disability of patients, the number of which in the world is more than 60 million. Under the influence of the ozone-oxygen mixture in the blood of ozone are formed that move with the flow of blood throughout the body. Much of the ozonides penetrate the brain through the blood-brain barrier, where they provide, first of all, the membrane-stabilizing effect, by improving the structural and functional properties of the lipid layer of the neuronal membranes. Ozone therapy can lower blood glucose levels, so it is important for the prevention of stroke, especially in patients with diabetes, in addition to its effects on cellular metabolism and the stimulation of endogenous mechanisms to combat chronic oxidative stress.

**Key words:** ozonotherapy, reflexotherapy, stroke, diabetes mellitus.

УДК 615.814.1(077)

# Лекція з неврології для лікарів-інтернів «Атаксії: етіологія, патогенез, клінічні особливості»

■ **Ханенко Н.В.**

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

■ **Сулік Р.В.,**

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

■ **Свиридова Н.К.**

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

■ **Труфанов Є.О.**

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

■ **Чуприна Г.М.**

д.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

■ **Жгільова Н.О.**

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

■ **Єлізарова О.В.**

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

**Резюме**

Лекція з неврології для лікарів-інтернів «Атаксії: етіологія, патогенез, клінічні особливості» розкриває тематику найважливіших клінічних

проявів різних форм атаксій з порушенням функції рівноваги і координації рухів. Більшість лікарів, в силу домінування уявлень про зв'язок запаморочення і порушення рівноваги тіла з патологією вестибулярного апарату, часто не приймають до уваги істотну роль різних захворювань центральної нервової системи та появи цих симптомів, тому розбір даної патології в лекційному курсі для лікарів-інтернів за спеціальністю «нервові хвороби» є актуальним. З огляду на класифікацію, виділяють статичну атаксію – порушення рівноваги в звичайному вертикальному положенні, динамічну – розлади координації при рухах. У клінічній практиці існує кілька видів атаксій: сенситивна, мозочкова, вестибулярна і кіркова. Неврологічний огляд має дві основні мети: виявити порушення функцій мозочка та інших відділів центральної нервової системи. Правильно зібраний анамнез дозволяє вже на цьому етапі сформулювати уявлення про захворювання з чіткою оцінкою ходи й мови. Інструментальні методи обстеження дозволяють виявити або виключити порушення в інших відділах нервової системи. Медикаментозне лікування атаксії симптоматичне. Позитивний ефект надає підтримуюча терапія: фізіотерапевтичні методи, масаж, голкорексотерапія, заняття з логопедом.

**Ключові слова:** діагностика атаксії, лікування атаксії, координація рухів, порушення рівноваги, лекція з атаксії.

Одним із найважливіших умов життєдіяльності людини, що дозволяє активно взаємодіяти із зовнішнім середовищем є збереження рівноваги тіла і координації рухів. Будь-який розлад функції рівноваги призводить до появи у хворого похмурого передчуття, яке нерідко доходить до стану жаху (Дике М.Р., Худ Дж. Д., 1989). Найважливішими клінічними проявами різних форм атаксій є порушення функції рівноваги і координації

рухів. Слід зазначити, що за останні десятиліття кількість хворих зі скаргами на запаморочення і атаксію мають тенденцію до зростання. Поряд із іншими симптомами вони визначають тяжкість захворювання і нерідко призводять до тривалої стійкої втрати працездатності пацієнтів.

Диференціальна діагностика атаксій – одна з найскладніших проблем, з якою стикаються не тільки лікарі поліклінік, але навіть й досвідчені неврологи стаціонару. Більшість лікарів, в силу домінування уявлень про зв'язок запаморочення і порушення рівноваги тіла з патологією вестибулярного апарату, часто не приймають до уваги істотну роль різних захворювань центральної нервової системи та появи цих симптомів, тому розбір даної патології в лекційному курсі для лікарів-інтернів за спеціальністю «нервові хвороби» є актуальним.

З огляду на класифікацію, виділяють статичну атаксію – порушення рівноваги в звичайному вертикальному положенні, динамічну – розлади координації при рухах. У клінічній практиці існує кілька видів атаксій: сенситивна, мозочкова, вестибулярна і кіркова [1, 2, 10].

Сенситивна атаксія – розвивається при ураженні волокон глибокої чутливості і людина втрачає уявлення про положення частин свого тіла в просторі (напрямок і обсяг рухів). Ураження провідників глибокої чутливості може бути при розсіяному склерозі, неопластичних захворюваннях, мієлопатіях судинного генезу, полінейропатіях (токсичних, дифтерійних), при дефіциті вітаміну В12. Для хворих з сенситивною атаксією характерна «штампуюча хода», під час якої пацієнт високо піднімає ногу, а потім з силою опускає всією підошвою на підлогу. У таких хворих погіршується хода в темряві. При неврологічному огляді виявляється значне зниження або випадіння сухожилкових рефлексів, порушення глибокої чутливості (м'язово-суглобового чуття, вібраційної чутливості) та нестійкість в позі Ромберга [1, 4, 6].

Вестибулярна атаксія – може виникати при ураженні вестибулярного апарату внутрішнього вуха, а також вестибулярного нерва і стовбурових вестибулярних структур. Хворим з вестибулярної атаксією характерно головокружіння обертально-го характеру, що супроводжується нудотою, часто блювотою, яке розвивається під час зміни положення голови і тіла в просторі. При огляді виявляється ністагм, зниження слуху, можливе падіння в бік ураженого лабіринту, відсутність координаторних розладів в руках [2].

Кіркова атаксія – характерна для ураження лобних часток і кіркових зв'язків з базальними гангліями. У важких випадках хворі не можуть без підтримки ні стояти, ні сидіти (астазія-абазія). Хода човгаюча, дрібними кроками. Зазвичай таким пацієнтам важко почати рух, вони довго не

можуть відвести підошви від землі, топчуться на місці. При повороті на поклик, можуть не втримати рівновагу і впасти [3]. Мозочкова атаксія – розвивається при ураженні мозочка або його зв'язків.

### Симптоми атаксії у обстежених хворих

Симптоми атаксії у хворого можна виявити, спостерігаючи за ходою, а також оцінити можливість сісти «плавно» в крісло. Однак у багатьох пацієнтів з атаксією є порушення і в інших відділах нервової системи, крім мозочка і його зв'язків. Таким чином, порушення мови може бути у вигляді дизартрії, дисфонії, що ускладнює діагностичну картину [4, 5].

До специфічних симптомів захворювання мозочка відносяться проблеми з рівновагою та координацією в кінцівках. Часто пацієнти пов'язують ці симптоми із головокружінням. Головокружіння, як правило, наводить лікаря на думку про неопластичне, запальне, судинне захворювання, а не про повільно прогресуючий дегенеративний процес.

Порушення мови може відзначати сам пацієнт або його рідні. Також запідозрити атаксію дозволять скарги на погіршення почерку, тремор в руках під час цілеспрямованих рухів. Наприклад, неможливість донести стакан з водою, не розливши його.

Дуже важливо уточнити вік пацієнта, коли з'явилися перші ознаки захворювання і характер перебігу процесу. Гостре розвиток мозочкової симптоматики дозволяє припустити крововилив в мозочок з формування гематоми. Більш повільне, підгостре, прогресування симптомів атаксії може свідчити про наявність пухлини або абсцесу, які підтверджуються даними інструментальної візуалізації (МРТ, КТ) головного мозку. У табл. 1 наведена диференційна діагностика атаксії та мозочкових синдромів, в залежності від початку захворювання і типу перебігу процесу. [6, 7]. Щодо атаксій, будь-який симптом, що виникає у пацієнта старше 25 років, класифікується як пізній період. Важливою є інформація про фізичну активність в школі, яка дозволяє виявити більш ранній початок захворювання, ніж було встановлено до цього. Також необхідно зібрати детальний сімейний анамнез, навіть у випадках спорадичної атаксії. Обов'язковою є інформація про прийом ліків, алкоголю, професійного опромінення. Диференційна діагностика атаксій і мозочкових синдромів, в залежності від початку захворювання і типу перебігу процесу наведена у табл. 1.

### Неврологічний огляд хворого з атаксією

Неврологічний огляд має дві основні мети: виявити порушення функцій мозочка та інших відділів ЦНС. Правильно зібраний анамнез дозволяє вже на цьому етапі сформувати уявлення про захворювання з чіткою оцінкою ходи й мови.

**Диференційна діагностика атаксій і мозочкових синдромів, в залежності від початку захворювання і типу перебігу процесу**

Дебют	Хронічний (непомітний початок атаксії)	Підгострі мозочкові синдроми	Гострі мозочкові синдроми
Ранній	Вроджена мозочкова атаксія Аутосомно-рецесивна мозочкова атаксія Аутосомно-рецесивна (ARCA)	Абсцес підвищений ВЧТ Постінфекційні, Токсичні фактори (вживання сильнодіючих препаратів) Цереброваскулярні причини	Деякі інфекції та цереброваскулярні причини
Пізній	Алкогольна мозочкова атаксія Ідіопатична мозочкова атаксія з пізнім початком (ILOCA) Аутосомно домінантна мозочкова атаксія (ADCA) Мультисистемна атрофія тип С (MSA-C) Глютенова атаксія (Gluten ataxia) Х-Зчеплена мозочкова атаксія FXTAS X	Паранеопластичне об'ємне ураження	Цереброваскулярні причини

ADCA – autosomal dominant cerebellar ataxia; ARCA – autosomal recessive cerebellar ataxia; FXTAS – Fragile X tremor ataxia syndrome; ILOCA – idiopathic late onset ataxia; MSA-C – multiple system atrophy Type C; ВЧТ – внутрішньочерепний тиск.

Оцінюючи ходу, виключаються ознаки паркінсонізму, дистонії, ураження пірамідного шляху, полінейропатії. При перевірці функції черепно-мозкових нервів, велике значення мають окоорухові розлади. Отже, у пацієнтів з мозочковою атаксією виявляється порушення сакад, дисметрія очей: при переведенні погляду з одного об'єкта на інший, очі або «не доходять» до нього, або його «перескакують». Сакадичний рух очей необхідно досліджувати шляхом виявлення довільних сакад – з інструкціями «дивитися вліво, дивитися вправо». Також проведенням методики «антисакадичного завдання»: подавити рефлекторну сакаду в сторону висунутого зорового стимулу і здійснити сакаду в протилежну сторону.

Необхідно відзначити, що порушення між довільними і рефлекторними сакадами може вказувати на наявність над'ядерного параліча або окоорухової апраксії. Офтальмопарез найбільш часто зустрічається при мітохондріальних хворобах і аутосомно-домінантних мозочкових атаксіях (ADCA). Наявність опсоклонусу може вказувати на паранеопластичні процеси у відповідній клінічній ситуації. Наявність ністагму з симптомами вертикальної осцилометрії передбачає структурне ураження мигдаликів мозочка на рівні великого потиличного отвору. Суттєву допомогу в діагностиці надасть метод офтальмоскопії, для оцінки стану зорового нерва, сітківки, макули, виявлення ознак атрофії, пігментації. Для класичних ознак атаксії мозочка характерно: статико-локомоторна

атаксія (порушення рівноваги і ходьби); дисметрія та інтенційний тремор, діадохокінез, ністагм, скандована мова, зниження м'язового тону і сухожильних рефлексів на стороні ураження. [4, 7, 8, 9].

**Методи нейровізуалізації**

Високоякісна МРТ повністю змінила практичну лікарську діяльність. За допомогою даного методу легко виявити кровотечу, об'ємні утворення, запальні процеси головного мозку. Однак для пацієнтів з дегенеративною атаксією, МРТ не є діагностичним критерієм, так як виявляється неспецифічна атрофія мозочка з або без залучення стовбура мозку, або дифузна атрофія мозку. На сьогоднішній день розробляються інструментальні методи дослідження для діагностики дегенеративних атаксій, але вони поки не використовуються на практиці. [6, 7]

**Електрофізіологічні дослідження.** Хоча візуалізація допомагає визначити структурну анатомію, діапазон ураження, електрофізіологічні дослідження можуть бути використані для уточнення функціональної цілісності мозочкової системи. Проведення електронейроміографії дозволяє виявити асоційовану нейропатію, що особливо корисно в оцінці дегенеративних захворювань. Наприклад, ранній початок атаксії зі значно вираженою сенсорною нейропатією, може бути атаксією Фрідрейха, атаксією-телеангіектазією при абеталіпопротеїнемії. У більш пізніх випадках – хвороба Шегрена.

**Аналіз крові пацієнтів із атаксією.** Існує довгий список потенційних тестів, які можна розглянути (табл. 2), для диференціальної діагностики атаксій та інших неврологічних захворювань. [7]. Ряд тестів на антитіла тепер часто використовуються, включаючи палітру аутоантитіл, антифосфоліпідний синдром, антинейрональні антитіла і оцінка чутливості до глютену. Аналіз лізосомальної та інших ферментативних функцій можуть бути предметом нейрометаболического розладу; гексозамінідаза А має особливе значення для атаксичних пацієнтів.

### Минущі метаболічні атаксії

Вони можуть бути викликані аномаліями в циклі сечовини, аміноацидуриями і порушеннями піруватного обміну. Маркером дисфункції циклу сечовини є високий вміст аміаку в сироватці крові. Клінічно всі минущі метаболічні атаксії мають подібну клінічну картину у вигляді атаксії, дизартрії, блювоти, сплутаності свідомості і мимовільних рухів.

Лікування складається з обмеження вживання білка і внутрішньовенного введення рідини під час гострих епізодів.

Дефіцит орнітинтранскарбамілази (ОТС) є X-зчепленим і найбільш поширеним метаболічним порушенням циклу сечовини. Рання форма хвороби зустрічається тільки у новонароджених хлопчиків. Вищеописана симптоматика з'являється на другий-третій день життя і закінчується смертю.

У деяких дітей, при більш пізньому початку захворювання, єдиним симптомом може бути відраза до м'яса та іншої їжі, багатой білком. Розу-

мовий розвиток дитини при цьому залишається нормальним.

Хвороба Хартнупа викликана мутаціями в SLC6A19, який кодує нейтральний амінокислотний транспорт. В основі захворювання лежить порушення обміну триптофану, лізину, метіоніну, гліцину – головного будівельного матеріалу для білків і м'язових тканин. Найбільш характерними проявами захворювання є шкірні та неврологічні симптоми. Ураження шкірних покривів на верхніх і нижніх кінцівках представлено у вигляді «пелагроїдних рукавичок» і «пелагроїдних чобітків». В неврологічній симптоматиці присутній тремор, атаксія, астеничний синдром, порушення інтелекту. На відміну від порушення циклу сечовини, для корекції даного стану рекомендується високобілкова дієта і прийом курсом нікотинамід.

Дефіцит піруватдегідрогенази (PDH) рідкісний і генетично гетерогенний, хоча більшість випадків викликано мутаціями в гені для X-зчепленої E1  $\alpha$ -субодиниці ферменту. Виділяють неонатальну, інфантильну і доброякісну форму дефіциту піруватдегідрогенази. У жінок з більш пізнім початком захворювання відзначається більш сприятливий перебіг. У клінічній картині відзначаються судоми, атаксія, розумова відсталість, іноді атрофія зорових нервів. На МРТ головного та спинного мозку відмічаються вогнища некрозу і демієлінізації. Діагноз встановлюється шляхом аналізу активності PDH в культивованих фібробластах. [4, 6].

### Прогресуючі метаболічні атаксії

Існує довгий список метаболічних захворювань, які можуть викликати атаксію як складову частину клінічних проявів. Крім того, у міру підвищення

Таблиця 2

### Аналіз крові пацієнтів із атаксією

Аналіз крові	Результат
Загальні аналізи крові (Включаючи функцію щитовидної залози)	Може свідчити про багатосистемну хворобу
Аутоантитіла та антикардіоліпінін	Системна червона вовчанка, хвороба Шегрена та антифосфоліпідний синдром
Антигліадинові та ендомізіальні антитіла	Целиакія та глютеніна атаксія
Вітаміни, особливо В та Е	Недостатність тіаміна, віт В12 и Е
Антинейрональні антитіла	Різні види раку, пов'язані з підгострою стадією і / або агресивні мозочкові синдроми
Лейкоцитарні ферменти	Зокрема, гексозамінідаза А
Жирні кислоти довголанцюгові структури	Варіант адреномієлонеуропатії
Аміак та молочна кислота	Метаболічні атаксії

рівня інформованості та діагностики велика частина цих пацієнтів виявляється в ранньому віці в педіатричних клініках. У список входять: недостатність гексамінідази, сфінгомієліноз (хвороба Німана-Піка типу С), холестанолоз, лейкоцистрофії (метахроматична, глобоїдоклітинна з пізнім початком, адренолейкомієлонеуропатія), мітохондріальні енцефаломіопатія, абеталіпопротеїнемія, гіпобеталіпопротеїнемія, гепатолентикулярна дегенерація, нейрональні цероїдліпофусцинози.

Холестанолоз є рідкісним аутосомно-рецесивним захворюванням, викликаним дефектним метаболізмом жовчних солей, в результаті дефіциту мітохондріальної стерол-27-гідроксилази, кодуною геном СYP27A1.

Захворювання зазвичай починається після статевого дозрівання і виникає атаксія, деменція, спастичність і периферична невропатія. Системно це призводить до передчасного атеросклерозу, катаракти та ксантоми. Лікування хенодесоксихолевої кислотою і статинами, мабуть, покращують серологічні параметри і стабілізують стан. [3, 4].

#### Атаксія та чутливість до глютену

Це відносно недавно описаний синдром, в якому пацієнти з прогресуючою атаксією середнього та похилого віку повідомляють про наявність клінічних ознак непереносимості глютену.

Однак антигліадинові антитіла є неспецифічними і відносно поширеними серед населення в цілому; їх фактична роль в атаксії залишається невизначеною. Анекдотично виключення глютену, мабуть, не впливає на перебіг захворювання. [4, 7].

#### Синдром FXTAS (тремор/атаксія, асоційовані з ламкою X-хромосомою)

Відноситься до генетичних захворювань, що вражає переважно чоловіків і характеризується розвитком тремору, атаксії і деменції.

Синдромом FXTAS страждає приблизно кожен 3000-ний чоловік старше 50 років. Спочатку відбувається премутація в X-хромосомі, в так званому гені розумової відсталості ламкої X-хромосоми, що включає від 50 до 200 повторів амінокислотної послідовності CGG. Симптоми виявляються в пізньому дорослому віці. Чим більше число CGG-копій, тим важче протікає захворювання і раніше з'являються його симптоми.

Раннім симптомом зазвичай виявляється тремор, часто неправильно діагностується як есенціальний. Розвиваються атаксія (поступово прогресуюча), потім паркінсонізм, і на кінець – деменція.

Очікувана тривалість життя після появи рухових порушень становить від 5 до 25 років. Діагностично підтвержують МРТ дослідженням – виявляється підвищення інтенсивності сигналу від середніх ніжок мозочка. Діагноз підтверджують

генетичним тестуванням. У лікуванні використовують протипаркінсонічні препарати для купування тремору тремору. [5, 6].

#### Ідіопатична пізня атаксія

Це гетерогенний синдром, що охоплює значну частку випадків передбачуваної дегенеративної атаксії, в якій не виявлено жодної причини. Як правило, симптоми починаються на шостому десятку і старше у вигляді повільно прогресуючої мозочкової атаксії. Є винятки і, зокрема, наявність легких пірамідних порушень, але переважає дисфункція мозочка. Прогноз в цій групі, як правило, дещо краще, ніж прогноз при багатосистемній атрофії [4].

#### Висновки

Диференціальний діагноз атаксії часто викликає труднощі. Проте, є деякі основні правила, які є цінними критеріями: вік початку захворювання, характер і тип перебігу процесу. Після отримання інформації про сімейний анамнез, вплив екзогенних факторів (алкоголь, наркотики і т.д.) і додаткових неврологічних симптомах, можна вже припустити діагноз, навіть до обстеження. Інструментальні методи обстеження дозволяють виявити або виключити порушення в інших відділах нервової системи. Медикаментозне лікування атаксії симптоматичне. Позитивний ефект надає підтримуюча терапія: фізіотерапевтичні методи, ЛФК, масаж, голкорексфлексотерапія, заняття з логопедом [7].

#### Список літератури

1. Akimova G.A., Odynaka M.M. (Ed.) (2001) *Differentsial'naya diagnostika nervnykh bolezney* [Differential diagnosis of nervous diseases] St.Petersburg, Russia: Hippokrat (2-nd edition), pp. 664. [in Russian].
2. Illarionov S.N., Rudenskaya G.Ye. Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova Ye.D., Klyushnikov S.A. (2006) *Nasledstvennyye ataksii i paraplegii*. [Hereditary ataxia and paraplegia.], pp. 448. [in Russian].
3. Kozlova S.I. (2007) *Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye* [Hereditary syndromes and medical genetic counseling.] Moscow, pp. 416 [in Russian].
4. Ponomarev V. V. (2013) *Neyrodegenerativnyye zabolvaniya* [Neurodegenerative diseases]. – Foliant. pp. 200. [in Russian].
5. Zakharov V.V. (2014) *Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Medpress. 320. pp. [in Russian].
6. V. N. Shtoka, O. S. Levina. (2006) *Spravochnik po formulirovaniyu klinicheskogo diagnoza bolezney nervnoy sistemy* [Handbook on the formulation of the clinical diagnosis of diseases of the nervous system] Moscow, pp. 520. [in Russian].
7. Charles Clarke, Robin Howard, Martin Rossor and Simon Shorvon (2009) *Neurology: A Queen Square Textbook*. Blackwell Publishing Ltd. pp. 629–643.

8. E.L. Macheret, N.K. Murashko, A.V. Pysaruk (2000) Metody dyahnostyky vehetatyvnoi dysfunktsyy [Methods of diagnosing vegetative dysfunction] Ukrainskyi medychnyi chasopys, no 2, pp. 16. [https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_citad&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Aux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_citad&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Aux6o8ySG0sC%26tzom%3D-180).
9. Svyrydova N.K. (2016) Kohnityvni ta emotsiyno-osobystisni porushennia u khvorykh na hipertenzyvnu entsefalopatii. Stan mozkovoho krovoobihu pry arterialnii hipertenzii (naukovyi ohliad ta osobysti sposterezhennia) [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\\_citad&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_citad&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeJXPG6dFmWUC%26tzom%3D-120).
10. Murashko N.K. (2006) Dystyrkuliatorna entsefalopatii ta dementsiia: alhorytm diahnostryky 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\\_citad&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_citad&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3Ad1gkVwhDpl0C%26tzom%3D-120).

## Лекція по неврології для лікарів-інтернів «Атаксії: етіологія, патогенез, клінічні особливості»

### Ханенко Н.В.

к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика

### Сулик Р.В.,

к.мед.н., доцент кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика

### Свиридова Н.К.

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

### Труфанов Е.А.

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

### Чуприна Г.Н.

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

### Свистун В.Ю.

клінічний ординатор кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика

### Жгилева Н.А.

аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика

### Елизарова О.В.

інтерн кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії послєдипломного образования имени П.Л. Шупика

## Резюме

Лекція по неврології для лікарів-інтернів «атаксії: етіологія, патогенез, клінічні особливості» розкриває тематику важливіших клінічних проявлень різних форм атаксії з порушенням функції рівноваги і координації рухів. Більшість лікарів, в силу домінування представлень о зв'язі головокружіння і порушення рівноваги тіла з патологією вестибулярного апарату, часто не приймають во увагу існуючу роль різних захворювань центральної нервової системи і появи цих симптомів, тому розбір даної патології в лекційному курсі для лікарів-інтернів по спеціальності «нервні захворювання» є актуальним. Увага до класифікації, виділяють статичну атаксію – порушення рівноваги в звичайному вертикальному положенні, динамічну – порушення координації при русі.

В клінічній практиці існує декілька видів атаксії: чутлива, мозжечкова, вестибулярна і коркова. Неврологічний огляд має дві основні цілі: виявити порушення функцій мозжечка і інших відділів центральної нервової системи. Правильно зібраний анамнез дозволяє вже на цьому етапі сформувати представлення о захворюванні з чіткою оцінкою ходу і мови. Інструментальні методи дослідження дозволяють виявити або виключити порушення в інших відділах нервової системи. Медикаментозне лікування атаксії симптоматичне. Положительний ефект надає підтримуюча терапія: фізіотерапевтичні методи, масаж, іглорефлексотерапія, заняття з логопедом.

**Ключевые слова:** диагностика атаксии, лечения атаксии, координация движений, нарушение равновесия, лекция по атаксии

### Lecture on neurology for intern doctors «Ataxia: etiology, pathogenesis, clinical features»

**Khanenko N.**

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

**Sulik R.**

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

**Svyrydova N.**

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

**Trufanov E.**

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

**Chuprina G.**

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

**Zhilova N.**

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

**Yelizarova O.**

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

### Resume

Lecture on neurology for internists «Ataxia: etiology, pathogenesis, clinical features» reveals the most important clinical manifestations of various forms of ataxia with a disorder of the function of balance and coordination of movements. Most doctors, due to the dominance of ideas about the association of dizziness and imbalance of the body with the pathology of the vestibular apparatus, often do not take into account the essential role of various diseases of the central nervous system and the appearance of these symptoms, therefore the disorder of this pathology in the lecture course for interns specialty «nerve diseases» is relevant. Given the classification, distinguish static ataxia – disturbances in the normal vertical position, dynamic – coordination disorders in motion. In clinical practice, there are several types of ataxia: sensitized, cerebellar, vestibular and cortical. The neurological examination has two main objectives: to detect disturbances of the cerebellum and other parts of the central nervous system. Correctly collected history can already at this stage to form an idea of the disease with a clear assessment of the course and language. The instrumental methods of examination allow to detect or rule out disturbances in other parts of the nervous system. Medicinal treatment of ataxia is symptomatic. Positive effect is provided by supportive therapy: physiotherapeutic methods, massage, acupuncture, classes with speech therapist.

**Key words:** ataxia diagnosis, ataxia treatment, coordination of movements, balance disturbance, lecture on ataxia.

# Некоторые аспекты исхода мозгового геморрагического супратенториального инсульта на основе анализа этапов тенториального вклинения

■ **Боброва В.И.**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

■ **Шевченко Л.А.**

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней

■ **Хохлов Ю.Д.**

Запорожская 6-я городская клиническая больница

## Резюме

В связи со значимостью транстенториального ростокаудального смещения образований большого мозга на течение прогрессирующих супратенториальных поражений, в том числе, и на течение острого мозгового геморрагического инсульта проведен анализ развития клинических этапов у лиц с мозговым геморрагическим инсультом и летальным исходом. Изучены клинко-патолого-морфологические сопоставления с целью определения признаков неблагоприятного прогноза заболевания в условиях нарастания тренстенториального смещения и последующего тенториального вклинения. Выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза мозгового геморрагического инсульта: 1) транстенториальное смещение, его нарастание с быстрым развитием комы, ассоциированной с глазодвигательными дисфункциями, в условиях обширного кровоизлияния; 2) наличие витальных расстройств, ассоциированных с вялой очаговой гемиплегией, сочетающейся с ножковой гемиплегией с паратонической ригидностью вследствие компрессии ипсилатеральной ножки мозга; 3) быстрое присоединение витальных дисфункций и их трансформация в витальные расстройства стволового типа в связи с некробиозом и геморрагиями покрывки ствола мозга; возможное

последующие развитие вклинения в большое затылочное отверстие.

**Ключевые слова:** мозговой геморрагический инсульт супратенториальной локализации, транстенториальное смещение, тенториальное вклинение, ствол головного мозга, витальные расстройства, летальный исход.

Мозговой геморрагический инсульт супратенториальной локализации (МГИСЛ) в связи с вариабельностью его течения и неоднозначным исходом не может не привлекать внимание ангионеврологов.

Являясь тяжелой нозологической формой МГИСЛ отличается определенным своеобразием течения и исхода, что обусловлено локализацией и объемом очага кровоизлияния, а также такими факторами, как темп формирования очага геморагии, обуславливающего его распространение на желудочковую систему, субарахноидальное пространство и ростральные образования ствола мозга, что сочетается с развитием компрессии на противоположное полушарие и на ствольные структуры [1, 2]. Следует также учесть и такой чрезвычайно важный фактор, как возникновение при МГИСЛ отека мозга, инициирующего транстенториальное смещение (ТТС) полушарий большого мозга в ростокаудальном направлении с последующим развитием тенториального вклинения (ТВ) [7].

Описанные события во многом обусловлены и изменениями топографических взаимоотношений между супра- и субтенториальными структурами в условиях увеличения массы мозга и формирования гравитационных механизмов, инициирующих ТТС. Последнее ассоциировано с такими неблагоприятными факторами, как компрессия ростраль-

ных образований ствола мозга, сочетающаяся со сдавлением сосудов основания мозга (передней мозговой артерии, передней соединительной артерии, а также задних соединительных артерий). Прогредивное течение МГИСЛ зачастую проявляется вклиниением в тенториальную вырезку ростральных образований ствола мозга с возможным последующим вклиниением поясной извилины и вклиниением в большое затылочное отверстие продолговатого мозга и мозжечка, что обуславливает летальный исход заболевания [3].

Перечисленные факторы, на наш взгляд, в аспекте их влияния на течение и исход МГИСЛ, а также анализ клинико-патоморфологических сопоставлений в условиях ундулирующего течения заболевания вполне позволяют обосновать вероятность неблагоприятного исхода геморрагического инсульта.

Таким образом, целью работы явилось определение признаков неблагоприятного прогноза МГИСЛ на основе исследований клинико-морфологических корреляций в аспекте анализа ТТС, ТВ ростральных образований ствола мозга с их последующей компрессией и возможным вклиниением каудальных отделов и мозжечка в большое затылочное отверстие.

**Задачами исследования** были: 1) изучение неврологического статуса в остром периоде МГИСЛ в условиях развития отека мозга и ТТС; 2) исследование клинико-морфологических сопоставлений у пациентов с МГИСЛ, ассоциированных с ТТС и ТВ; 3) определение клинико-морфологических признаков в аспекте анализа ТТС и ТВ, подтверждающих неблагоприятный прогноз МГИСЛ.

### Материалы и методы исследования

Неврологический статус на основе анализа историй болезни пациентов с МГИСЛ в динамике их лечения в реанимационном отделении; компьютерная томография головного мозга (КТГ); патолого-анатомическое исследование головного мозга (по данным патолого-анатомического эпикриза).

В аспекте поставленных цели и задач проведен анализ историй болезни 19 пациентов, госпитализированных в реанимационное отделение городского ангио-неврологического центра (на базе 6-й Запорожской городской клинической больницы) в связи с МГИСЛ с летальным исходом.

Все пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ), сочетавшейся с церебральным атеросклерозом (ЦА); у 12 (63,16 %) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца; у двух (10,53 %) пациентов наблюдалось сочетание МГИСЛ с острым инфарктом миокарда; сахарный диабет имел место у 8 (42,11 %) пациентов. У всех пациентов проявления АГ и ЦА характеризовались прогрессивным течением, что инициировало развитие дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) III стадии, подтверждавшейся данными КТГ-нейровизуализации и патолого-анатомическим исследованием.

Возраст пациентов был представлен вариabельно и колебался в пределах от 54 до 78 лет, с преобладанием возраста старше 69 лет (12 больных – 63,16%).

Согласно данным историй болезни всем обследованным пациентам до момента возникновения

МГИСЛ проводилось нерегулярное лечение, некоторые из пациентов (8 больных – 42,11 %) практически не принимали гипотензивные средства.

Распределение по полу подтверждало незначительное увеличение МГИСЛ у лиц мужского пола (11 человек – 57,89%), по сравнению с лицами женского пола (соответственно 8 человек – 42,11%).

Темп развития МГИСЛ проявлялся острым вариантом (10 человек – 52,63%) и ступенчатым у остальных 9 человек – 47,37%. Острое развитие геморрагического инсульта характеризовалось возникновением его признаков в активное время суток, чаще в утренние часы с появления интенсивной головной боли, рвоты, иногда сочетавшихся с очаговыми симптомами (расстройством речи, слабостью конечностей); наблюдалась их быстрая трансформация в классическую структуру общемозгового синдрома, ассоциированного с очаговым поражением супратенториальной локализации. Общемозговой синдром, на наш взгляд, был обусловлен развитием отека мозга и ТТС. Смещение полушарий большого мозга в условиях ундулирующего течения МГИСЛ обуславливало появление у пациентов таких признаков, как глубокое расстройство сознания (сопора-комы, по шкале Глазго 7–6–5 баллов), что отражало появление дисфункций Восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС) мозга [7]. Данная система, анатомически представленная нейро-аксональными комплексами промежуточного и среднего мозга (мезенцефало-кортикальными и таламо-кортикальными трактами) и обеспечивающая проведение восходящих потоков активирующих импульсов к кортикальным и субкортикальным образованиям, является высоко чувствительной к воздействию любых негативных факторов, что и обуславливает изменение уровня сознания в условиях развития отека мозга и ТТС [7, 4, 5]. Описанный развитием мозга синдром в условиях ТТС, отражающий нарушение сознания, проявлялся также витальными расстройствами (наиболее часто быстрым появлением дыхательной недостаточности), что требовало быстрого применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и в целом свидетельствовало об ундулирующем течении заболевания.

Ступенчатый вариант развития клиники МГИСЛ характеризовался возникновением очагового симптомокомплекса с последующим присоединением расстройств сознания, чаще в клинической форме оглушения (по шкале Глазго 11–12 баллов), что также свидетельствовало о поражении ВРАС вследствие отека мозга. Прогредивное ступенчатое течение инсульта проявлялось внезапным нарастанием дефицита сознания, вплоть до сопора-комы (9–7 баллов по шкале Глазго), присоединением менингеального синдрома (преимущественно появлением ригидности шейно-затылочных мышц) и возникновением нарушений дыхания (тахипноэ до 24–28 дых. движений, сочетавшееся с дыханием Чейн-Стокса), что являлось основанием применения ИВЛ [6].

Описанные клинические симптомы, свидетельствующие о несомненном вовлечении в патологию

ческий процесс ростральных образований ствола мозга, преимущественно среднего мозга, полностью подтверждали ТТС и появление признаков начинающейся компрессии среднего мозга, возможно в условиях начальных проявлений ТВ. В пользу данного высказывания свидетельствовало наличие у пациентов с МГИСЛ (по данным историй болезни) глазодвигательных расстройств в виде анизокории с расширением зрачка на стороне очага поражения, сочетавшейся с понижением зрачковых рефлексов на свет, последующим формированием ундулирующих проявлений указанных расстройств (в виде присоединения симптома Гертвига-Мажанди, вертикального монокулярного нистагма контралатерально от очага поражения). Описанные симптомы были ассоциированы с быстрым развитием ипсилатеральной ножковой гемиплегии.

Данная клиника отражала вовлечение в очаговое поражение среднего мозга вследствие его компрессии в условиях ТТС и его вклинение в тенториальную вырезку. В пользу данного высказывания свидетельствовало дальнейшее прогрессивное течение МГИСЛ. У пациентов наблюдалась трансформация менингеального синдрома в мышечную гипо-атонию с его полное исчезновение. Углубление витальных расстройств вследствие ТТС с последующим развитием ТВ проявлялось выраженным нарушением сердечно-сосудистой деятельности (аритмией, глухими тонами сердца, падением артериального давления); экзаксация глазодвигательных расстройств проявлялась трансформацией анизокории в двухсторонний мидриаз с отсутствием зрачковых рефлексов на свет, сочетавшихся с выпадением окулоцефалических реакций, что соответствовало и литературным данным [8, 9].

Описанная негативная динамика клинических проявлений у лиц с МГИСЛ коррелировала с данными КТГ-нейровизуализации, проведенной у 11 пациентов (57,89%); у остальных восьми лиц (42,11%) КТГ-нейровизуализация не была проведена в связи с пребыванием в стационаре в течение 1–1,5 суток.

По данным КТГ-нейровизуализации локализация очагов геморрагии имела место в области внутренней капсулы и в супракапсулярных образованиях на уровне височной и лобной долей у 7 пациентов (36,84 %) и у 4 лиц (21,05%) были выявлены большие очаги кровоизлияния в пределах 75–70X65–70X55–65 мм<sup>3</sup>. Описанные кровоизлияния с большим объемом очага поражения и локализацией в области внутренней капсулы и супракапсулярных образованиях, по видимому из *putamen-caudata* инициировали быстрое развитие ТТС в условиях нарастающего отека мозга с последующим быстрым ТВ, ассоциированным с некробиозом и микрогеморрагиями в нейроаксональных структурах покровышки ствола мозга с последующим фатальным исходом. У 5 пациентов (26,32%) очаги кровоизлияния наблюдались в области внутренней капсулы с распространением медиально от нее, вовлекавшими в очаговое поражение зрительный бугор и базальные ганглии, что обуславливало быстрое развитие ТВ в условиях увеличенной массы мозга и ТТС. Последнее инициировало

развитие компрессии среднего мозга, проявляющейся описанными ранее симптомами (нарушением сознания в клинической форме сопора-комы, глазодвигательными нарушениями (монокулярным нистагмом, расходящимся косоглазием в сторону очага поражения; в ряде наблюдений имел место симптом Гертвига-Мажанди), а также наблюдались нарушения витальных функций (тахипноэ, дыхание Чейн-Стокса, развитие дыхательной недостаточности).

У пациентов с данной локализацией кровоизлияния ундулирующее течение МГИСЛ трансформировалось в быстрое развитие вклинения в большое затылочное отверстие и летальный исход.

У остальных 8 пациентов (42,11%) с МГИСЛ также имело место прогрессивное течение с летальным исходом. Основные клинические этапы заболевания были идентичными описанной выше динамике клинической структуры геморрагического инсульта.

Данные патолого-анатомического исследования у всех пациентов (на основании клиничко-патолого-анатомического эпикриза) подтверждали клинический диагноз МГИСЛ, но вместе с тем, последние более углубленно отражали морфологическую структуру инсульта. В указанных эпикризах подтверждалось наличие компрессии среднего мозга и моста, обусловленной тенториальным вклинением, ассоциированным с некробиозом нейроаксональных структур ишемического и геморрагического характера в каудальных отделах ствола мозга.

Данные патолого-морфологического исследования подтверждали вклинение ствола мозга в большое затылочное отверстие и были представлены компрессией и деформацией продолговатого мозга и полушарий мозжечка. Патолого-анатомическая картина вклинения в большое затылочное отверстие была ассоциирована с признаками субарахноидального кровоизлияния конвексальной поверхности мозга. У 9 (47,37%) больных наблюдалось кровоизлияние в ножку мозга, что подтверждало компрессию среднего мозга вследствие ТВ.

Следовательно, анализ клиничко-патолого-анатомических сопоставлений у пациентов с МГИСЛ подтверждал гетерогенный характер прогрессивного течения заболевания. Вместе с тем, ведущими факторами явились: 1) ТТС, его нарастание с последующей трансформацией в ТВ в условиях обширного очага кровоизлияния, обусловившего прогрессирующий дефицит функциональной деятельности среднего мозга; 2) быстрое развитие ТТС, инициирующее поражение ВРАС с последующим развитием коматозного состояния и вовлечением ретикулярной формации ствола мозга, обусловивших витальные расстройства с последующим фатальным исходом; 3) возникновение летального исхода у пациентов с МГИСЛ, обусловленного нарастанием ТТС, присоединением ТВ и последующим вклинением в большое затылочное отверстие.

Таким образом, проведенные исследования МГИСЛ в аспекте его течения и прогнозирования исхода свидетельствуют о формировании неоднозначных гетерогенных событий, реализующих его прогрессивное течение и летальный исход, в которых ведущая роль принадлежит ТТС, после-

дуючому ТВ и вклинению в большое затылочное отверстие.

### Список использованной литературы

1. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance / J.S. Fan, H.H. Huang, Y.C. Chen [et al.] // *Acad Emerg Med.* – 2012. – Vol. 19(2). – P. 133–138.
2. Al-Khaled M. QugSS2 Study. Prognosis of intracerebral hemorrhage after conservative treatment / M. Al-Khaled, J. Eggers // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 23(2). – P. 230–234.
3. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage / M.A. LoPresti, S.S. Bruce, E. Camacho [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 345(1–2). – P. 3–7.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. Учебник в 2-х томах / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – 608 с.
5. Зозуля А.І. Геморагічний інсульт: етіологія, патогенез, клініка, лікування (огляд літератури) / А.І. Зозуля, І.В. Кіт // *Ліки України.* – 2013. – № 8 (174). – С. 4–9.
6. Крылов В.В. Нейрореанимация. Практическое руководство. / В.В. Крылов. – Медицина, 2010. – 176 с.
7. Плам З. Ф., Познер Дж.Б. Диагностика ступора и комы / Ф. Плам, Дж. Б. Познер. М.: Медицина. – 1986. – 542 с.
8. Геморагический инсульт / Практическое руководство / Под. ред. В.И. Скворцовой, В.В. Крылова. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 160 с.
9. Hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage: predictors and outcome / S. Yaghi, J. Dibb, E. Achi [et al.] // *J Neurosci.* – 2014. – Vol. 124(12). – P. 890–893.

### Деякі аспекти результату мозгового геморагічного супратенторіальні інсульту на основі аналізу етапів тенторіальном вклиненням

**Боброва В.І.**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**Шевченко Л.А.**

Запорізький державний медичний університет, кафедра нервових хвороб

**Хохлов Ю.Д.**

Запорізька 6-а міська клінічна лікарня

### Резюме

У зв'язку з важливістю транстенторіального ростокаудального зміщення утворень великого мозку на перебіг прогресуючих супратенторіальні поразок, в тому числі, і на перебіг гострого мозкового геморагічного інсульту проведено аналіз розвитку клінічних етапів у осіб з мозковим геморагічним інсультом і летальним результатом. Вивчено клініко-патолого-морфологічні

зіставлення з метою визначення ознак несприятливого прогнозу захворювання в умовах наростання транстенторіального зміщення і подальшого тенторіальних вклинення. Виявлено такі предиктори несприятливого прогнозу мозкового геморагічного інсульту: 1) транстенторіальное зміщення, його наростання з швидким розвитком коми, асоційованої з окоруховими дисфункціями, в умовах обширного крововиливу; 2) наявність вітальних розладів, асоційованих з млявою осередкової гемиплегией, що поєднується з ножковою гемиплегией з паратоніческой ригидністю внаслідок компресії іпсилатеральной ніжки мозку; 3) швидке приєднання вітальних дисфункцій і їх трансформація в вітальні розлади ствольного типу в зв'язку з некробіозом і геморагіями покривки стовбура мозку; можливе наступні розвиток вклинення у великий потиличний отвір.

**Ключові слова:** мозковий геморагічний інсульт супратенторіальні локалізації, транстенторіальное зміщення, тенторіальное вклинение, стовбур головного мозку, вітальні розлади, летальний результат.

### Acts Aspect to the result of a cerebral hemorrhagic supratentorial session on the basics of analysis in the tentorial wedge

**Bobrova V.**

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

**Shevchenko L.**

Zaporizhzhya State Medical University, Department of Nervous Diseases

**Khokhlov, Y.**

Zaporizhzhya 6th City Clinical Hospital

### Summary

Cerebral transtentorial herniation determines the course of progressive focal supratentorial impairments and acute hemorrhagic hemispheric stroke. Clinical and pathomorphological comparisons were done in patients with acute hemorrhagic hemispheric stroke. The following predictors of hemorrhagic hemispheric stroke lethal outcome were verified: 1) acute onset of coma in association with oculomotor dysfunctions; 2) focal hemiplegia in association with peduncular hemiplegia and paratonic rigidity due to compression of ipsilateral peduncle; 3) quick addition of vital disorders due to hemorrhages into tectorium and it's necrobiosis; 4) lethal outcome caused by herniation into occipital foramen due to necrobiosis of neurons in caudal part of brain stem tectorium.

**Key words:** supratentorial hemorrhagic stroke, transtentorial herniation, tentorial displacement, cerebral brain stem, vital disorders, lethal outcome.