 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ,

ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ»

**ГРИЩЕНКО АЛЛА БОРИСІВНА**

УДК 616.832-004.2-036+616.831:616.13/.15-007.21

**ВПЛИВ ПАТОЛОГІЧНОЇ ЗВИВИТОСТІ, ГІПО- І АПЛАЗІЙ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНИХ СУДИН НА ПЕРЕБІГ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків - 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Донецькому національному медичному університеті імені М. Горького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Євтушенко Станіслав Костянтинович,

Донецький національний медичний

університет імені М. Горького МОЗ України,

кафедра дитячої та загальної неврології

факультету інтернатури і післядипломної освіти,

завідувач кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Міщенко Тамара Сергіївна,

ДУ « Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України»,

керівник відділення судинної патології головного мозку

доктор медичних наук, професор

Негрич Тетяна Іванівна,

Львівський національний медичний

університет імені Данила Галицького

МОЗ України, кафедра неврології,

професор кафедри

Захист відбудеться «17» червня 2009 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.566.01 при ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» за адресою: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» за адресою: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Автореферат розісланий «16» травня 2009 р.

**Вчений секретар**

**Спеціалізованої Вченої Ради Л.І. Дяченко**

Загальна характеристика роботи

**Актуальність теми.** Розсіяний склероз (РС) є одним із найбільш несприятливих хронічних захворювань нервової системи. Медико-соціальна значущість його полягає у високій поширеності захворювання серед осіб молодого і середнього, тобто найбільш працездатного віку і розвитком на певній стадії стійкої інвалідизації (Завалішин А.С., 2005; Бойко А.Н., 2006; Віничук С.М., 2007; Волошина Н.П., 2008; Негрич Т.І., 2009).

До теперішнього часу залишаються до кінця нез'ясованими етіологія і патогенез РС, а також роль певних ендо- і екзогенних чинників у прогресуванні захворювання, що робить неможливим його виліковування на сучасному етапі.

Не зважаючи на те, що розуміння патогенезу РС значно розширилося, практично не вивченим залишається вплив судинного фактору на перебіг цього захворювання.

В минулому деякі автори діагностували РС як церебральний васкуліт й була висунута судинна теорія, а лікарі емпірично застосовували судинні препарати, враховуючи їх значний клінічний ефект (Бісага Г.Н., Оніщенко Л.С, 2003; Євтушенко С.К., 2008). Проте, дотепер не проводилося цілеспрямованих досліджень для визначення можливої участі судин, порушень церебральної гемодинаміки, мікроциркуляції в патогенезі захворювання, а також ступеня їх впливу на перебіг і прогноз РС.

У сучасній літературі є дані, заснованих на результатах патоморфологічних досліджень, які вказують на наявність запальних процесів у судинах при РС. Деякими авторами було виявлено, що вогнища демієлінізації найчастіше розташовуються біля дрібних судин, зокрема венул, а найінтенсивніша судинна запальна реакція при РС спостерігається поблизу вогнища демієлінізації (Лісяний Н.І., 2003; Томпсон А.Дж., 2001; Шмідт Т.Е., 2006); зміни мембрани ендотелію судин мозку за типом васкуліту з утворенням мікротромбів, зміни проникності ГЕБ; відкладення фібрину, наявність запальних інфільтратів в судинній стінці; зміни артерій і вен всіх рівнів, незалежно від наявності або відсутності в даній зоні вогнищ демієлінізації (Гайкова О.Н., 2006). На користь того, що до патологічного процесу залучаються судини, також свідчить інсультоподібний розвиток загострень і схожа клінічна картина РС та системних захворювань з розвитком церебрального васкуліту (Fieschi С., 1998; Miller A.E., 2003; Бойко А.Н., 2005; Міщенко Т.С., 2008).

У розвитку порушень мозкового кровообігу вагома роль належить патологічній звивитості, гіпо- і аплазіям пре- й інтрацеребральних судин, які є причиною судинно-мозкової недостатності різного ступеня (Міщенко Т.С., 2008; Смирнова Ю.В., 2007; Лущик У.Б., 2004).

Ми вважаємо, що порушення церебральної гемодинаміки внаслідок патології магістральних артерій голови (МАГ) може призводити до формування хронічної судинно-мозкової недостатності. Внаслідок чого розвивається порушення авторегуляції мозкового кровоплину з розвитком вазоспазму, підвищується проникність судинної стінки, що сприяє збільшенню транспорту запальних клітин в тканину мозку через порушений ГЕБ, хронізації запального процесу, порушенню процесів ремієлінізації і розвитку дегенеративних процесів у мозку.

Таким чином, вивчення ролі патології пре- й інтрацеребральних судин у розвитку порушень церебральної гемодинаміки хворих на РС і їх вплив на перебіг захворювання має науковий і практичний інтерес, а рання діагностика порушень церебральної гемодинаміки у хворих на РС дозволить своєчасно проводити патогенетично обгрунтовану терапію і підвищить ефективність лікування.

**Мета дослідження** – удосконалення діагностики та оптимізація лікування хворих на РС шляхом комплексного вивчення стану пре- й інтрацеребральних судин, церебральної гемодинаміки і корекції гемодинамічних змін.

**Завдання дослідження.**

1.Виявити анатомо-морфологічні особливості пре- й інтрацеребральних судин у хворих на РС за допомогою МР-ангіографії (МРА), ультразвукової допплерографії (УЗДГ) і кольорового триплексного сканування (КТС).

2. Дослідити особливості гемодинаміки у хворих на РС, що мають патологію пре- й інтрацеребральних судин.

3.Вивчити клінічні особливості перебігу РС у хворих з патологію пре- й інтрацеребральних судин.

4. Визначити локалізацію вогнищ демієлінізації у хворих на РС з дисплазіями пре- й інтрацеребральних судин.

5. Оцінити вплив пентоксифіліну на імунологічні (динаміка ІЛ-1b, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП-б) й гемодинамічні показники, а також на тяжкість і перебіг захворювання у хворих на РС з патологію пре- й інтрацеребральних судин.

*Об'єкт дослідження* **–** церебральна гемодинаміка і стан пре- й інтрацеребральних судин у хворих на РС.

*Предмет дослідження* **–** особливості клінічного перебігу РС й динаміка гемодинамічних показників у хворих з патологічною звивитістю, гіпо- і аплазіями прецеребральних судин на фоні медикаментозної корекції виявлених змін.

*Методи дослідження***:** клініко-неврологічні (обстеження неврологічного статусу), клініко-лабораторні (загальноклінічне і біохімічне дослідження крові, сечі і ліквору); імунологічне дослідження крові (визначення концентрації ІЛ-1b, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП-б в сироватці крові); інструментальні (УЗДГ і КТС пре- й інтрацеребральних судин); нейровізуалізаційні (МРТ в комп'ютерному режимі і режимі ангіографії); статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показано, що 63,64% хворих на РС мають патологію пре- й інтрацеребральних судин.

Вперше встановлено, що у хворих на РС виникають гемодинамічні порушення у вигляді ангіоспазму, гіперперфузії каротидного басейну, венозного перевантаження, які більш виражені у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин.

У хворих на РС, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин на 41% частіше розвивається полісимптомний дебют захворювання, а тяжкість захворювання на 20,6% вища, ніж у хворих без даної патології.

Показано, що у хворих на РС, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин на 12% частіше виникає первинно-прогресуючий і на 15% вторинно-прогресуючий перебіг захворювання.

У хворих на РС з патологією пре- й інтрацеребральних судин, за даними УЗДГ і КТС, найчастіше вогнища демієлінізації локалізуються у відділах мозку, що одержують живлення з системи внутрішньої сонної артерії.

Показано, що на фоні прийому пентоксифіліну у дозі 600 мг курсами на протязі року (1 раз на 3 місяці) у хворих на РС з патологією пре- і інтрацеребральних судин гемодинамічні показники поліпшуються на 20,8%, а у хворих без патології судин - на 14,2%. Тяжкість захворювання за шкалою EDSS у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин на фоні прийому пентоксифіліну зменшується на 14%, а в 2-й - на 33%. У хворих з ремітуючим перебігом РС зменшується частота загострень. У хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин в 1,4 рази, а у хворих без патології судин – в 1,7 разів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Представлені в дисертаційній роботі дані розширюють знання про патогенетичні процеси у хворих на РС і є важливим доповненням для поліпшення патогенетичної терапії. На підставі дослідження Розроблені рекомендації щодо корекції порушень мозкової гемодинаміки, запропоновано внести у схему лікування пентоксифілін, який покращує церебральну гемодинаміку, суб'єктивний і об'єктивний стан хворих, позитивно впливає на імунологічні показники. Обгрунтовано необхідність виконання хворим на РС магнітно-резонансної ангіографії, ультразвукової допплерографії, кольорового триплексного сканування судин голови та шиї.

**Впровадження одержаних результатів.** Результати роботи впроваджені в практику ангіоневрологічного відділення Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України м. Донецька, I неврологічного відділення Донецького обласного клінічного територіального об'єднання, неврологічного відділення ЦМЛ №6 м. Донецька, неврологічного відділення ЦМЛ №14 м. Донецька, неврологічного відділення МЦРЛ м. Красногорівки, в учбовий процес кафедри дитячої і загальноїневрології ФІПО і кафедри нервових хвороб і медичної генетики Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом НДР кафедри дитячої і загальної неврології ФІПО ДонНМУ ім. М.Горького: «Вивчити особливості виникнення, перебігу, епідеміології і патогенетичні механізми розвитку цереброваскулярних, демієлінізуючих і запальних захворювань нервової системи в умовах великого промислового регіону з обліку екстремальних факторів виробництва, та розробити питання ранньої діагностики, первинної і вторинної профілактики й медикосоціальної реабілітації» (№ держреєстрації 0107U001685, шифр роботи УН 07.03.05).

**Особистий внесок здобувача.** Ідея вивчення впливу патології пре- й інтрацеребральних судин на перебіг РС належить науковому керівнику, завідуючому кафедрою дитячої і загальної неврології ФІПО ДонНМУ ім. М. Горького, д. мед. н., професору Євтушенко С.К. Автором самостійно визначені мета й завдання дослідження, проведені клініко-діагностичний вибір хворих, вивчення анатомо-морфологічних змін пре- й інтрацеребральних судин, гемодинамічних і клінічних особливостей у хворих на РС з наявністю дисплазій пре- й інтрацеребральних судин, лікування хворих. Схема лікування хворих з наявністю патології пре- й інтрацеребральних судин розроблена спільно з науковим керівником д. мед. н., проф. Євтушенко С.К. Автором самостійно проведений аналіз і статистична обробка результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені на IX міжнародному симпозіумі країн Східної Європи і Середньої Азії «Неврологічні розлади» (м. Судак, 2007), обласної науково-практичної конференції «Розсіяний склероз. Сучасні питання клініки, діагностики і лікування» (м. Донецьк, 2008), на пленумі і конференції науково-практичного товариства неврологів, психіатрів і наркологів України «Безпека і ефективність терапії неврологічних, психічних і наркологічних розладів» (м. Партеніт, 2008), на засіданні Донецького обласного товариства неврологів (2007, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 робіт, з них 7 статей в журналах, 3 в тезах конференції. Зокрема опубліковано 3 наукові статті у виданнях, затверджених переліком ВАК України, з яких 2 моноосібні.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація представлена на 122 сторінках друкарського тексту і складається з вступу, 6 розділів (зокрема огляд літератури, 5 розділів власних досліджень і узагальнення одержаних результатів), висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, який містить 218 найменування, з них 117 - кирилицею і 101 - латиницею. Робота ілюстрована 27 таблицями і 4 малюнками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** У період з 2006 по 2008 рр. було обстежено 110 хворих з достовірним діагнозом РС, встановлюваним за допомогою критеріїв C.M. Poser et al. (1983), Mc Donald et al. (2001, 2005), у віці від 20 до 45 років (середній вік склав 31,5±1,62 років), з них 87 жінок і 23 чоловіків.

Обстеження пацієнтів включало клініко-неврологічний огляд, з використанням спеціально розробленої модифікованої історії хвороби, з вивченням скарг, ретельним збором анамнезу життя і анамнезу захворювання, об'єктивним дослідженням, повним неврологічним оглядом.

Загальноклінічне дослідження охоплювало клінічне (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі) і біохімічне (глюкоза крові, креатинін, сечовина, залишковий азот, печінкові проби) обстеження крові і сечі.

На базі лабораторії фундаментальних досліджень ІНВХ ім. В.К. Гусака АМН України виконувалося імунологічне дослідження крові, яке включало кількісну оцінку концентрації в плазмі крові інтерлейкіну-1 (ІЛ-1b), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), фактору некрозу пухлин–б (ФНП-б) методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл на програмованих апаратах «Wellwash 4 Mk 2», «iEMS Incubator/Shaker» і «MULTISKAN ASCENT» виробництва «LABSYSTEMS» (Фінляндія).

Всім хворим (110 чоловік) була виконана МРТ-головного мозку і МР-ангіографія (МРА) на апараті «Panorama 0,23T Philips». Дослідження проводилося в стандартних режимах: Т1-, Т2 – зважених зображень і FAST FLAIR.

Методом МРА у 64 пацієнтів (58,2%) були виявлені зміни пре- й інтрацеребральних судин у вигляді патологічної звивитості (ПЗ), гіпо- і аплазій, а також їх поєднань. Загальне число всіх звивитостей склало 73,44%. З них ПЗ внутрішньої сонної артерії (ВСА) була виявлена у 65,63% хворих, ПЗ хребцевої артерії (ХА) – у 6,25%, ПЗ основної артерії (ОА) – у 1,56%. Найчастішою формою ПЗ була S-подібна, яка склала 65,63%. Гіпо- і аплазії були виявлені у 38 (59,38%) хворих. З них гіпо- і аплазії були виявлені у однакової кількості пацієнтів і склали по 29,69% (19 хворих).

Всім пацієнтам (110 чоловік) також були виконані КТС і УЗДГ судин голови і шиї, зокрема транскраніально.

КТС виконувалося на апараті «Sonoline Elegra advanced» Siemens, Germany. Обчислювалися наступні показники: 1) структурні: геометрія судин, товщина комплексу інтіма-медіа (КІМ), наявність стенозу; 2) швидкісні: пікова систолічна швидкість (PS), пікова діастолічна швидкість (ED); 3) розрахункові індексні показники: Ri – індекс резистивності судин. Кровоплин вивчався в наступних судинах: у прецеребральній ділянці ВСА, СМА, ЗМА, інтрацеребральній ділянці ХА.

УЗДГ виконувалась на апараті «Logidop 4», Germany. Обчислювалися наступні показники: 1) пікова систолічна швидкість (PS); 2) індекс резистивності судин (Ri). Дослідження виконувалося всім пацієнтам 1-ї і 2-ї груп.

Патологія прецеребральних судин за допомогою КТС була виявлена у 56 пацієнтів (50,9%). ПЗ ВСА була знайдена у 48 (43,6%) хворих, гіпоплазія ХА – у 8 (7,27%) хворих. УЗДГ виявила ПЗ ВСА у 34 хворих (30,91%). Гіпоплазії даним методом виявлені не були.

Таким чином, проведення МРА, КТС і УЗДГ у хворих на РС показало, що у 63,64% пацієнтів виявляється патологія пре- й інтрацеребральних судин. При цьому, в загальному числі виявленої судинної патології в 35% випадків результати МРА, КТС і УЗДГ мали самостійне діагностичне значення, що підтверджувало доцільність виконання даних методів в комплексі, для вивчення анатомо-морфологічних особливостей прецеребральних судин.

Для оцінки впливу патології пре- й інтрацеребральних судин на церебральну гемодинаміку, клініку і перебіг РС, хворі були розділені на дві групи. До 1-ї групи увійшли хворі з патологією пре- й інтрацеребральних судин (70 чоловік). 2-групу склали хворі на РС без патології судин (40 чоловік).

Зміни, виявлені методом КТС, переважно були представлені ангіоспазмом, венозним перевантаженням і гіперперфузією в каротидному басейні. Ангіоспазм склав 85,71±4,18% у хворих 1-ї і 47,5±7,89% 2-ї груп, p<0,05. Достовірно частіше у пацієнтів 1-ї групи виявлялося венозне перевантаження у внутрішній яремній вені (ВЯВ) і складало 51,43±5,97% і 27,5±7,06% відповідно, р<0,05. Гіперперфузія в каротидному басейні також достовірно частіше була зафіксована у пацієнтів 1-ї групи - 78,57±4,9% і 57,5±7,82%, р<0,05. Незважаючи на молодий вік пацієнтів, за допомогою КТС у 18,57±4,65% 1-ї і 15,0±5,65% 2-груп, p>0,05, був винайдений некритичний стеноз ЗСА-ВСА.

Таблиця 1

Показники КТС судин голови і шиї у хворих на РС (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показ- ни ники | Контроль(n=30) | | 1-група (n=70) | | 2-група (n=40) | |
| ВСА | СМА | ВСА | СМА | ВСА | СМА |
| Ps  (см/с) | 78,6±2,82 | 98,7±2,59 | 95,77±4,36є⌂ | 128,0±2,46є⌂ | 80,5±2,42є | 117,2±2,03є⌂ |
| ED  (см/с) | 29,7±2,53 | 40,2±2,23 | 39,6±2,26є⌂ | 69,4±3,4є⌂ | 30,1±2,10є | 55,2±2,3є⌂ |
| Ri | 0,62±0,02 | 0,59±0,03 | 0,59±0,02⌂ | 0,46±0,02⌂ | 0,62±0,02 | 0,53±0,02⌂ |

⌂ - різниця з контролем, <0,05

є - різниця між результатами 1-ї і 2-ї груп, p<0,05

Гемодинамічні показники в 1-й групі мали достовірні відмінності від показників у хворих 2-ї групи. Ps по ВСА склала 95,77±4,36см/с і мала достовірні відмінності з показниками в групі контролю і в 2-групі – 78,6±2,82 см/с і 80,5±2,42 см/с відповідно. Достовірних відмінностей між PS по ВСА в групі контролю і 2-й групі зафіксовано не було. В СМА у хворих 1-ї і 2-ї груп була виявлена гіперперфузія, яка характеризувалась підвищенням PS до 128,0±2,46 см/с і 117,2±2,03 см/с, р<0,05. Відмінності також були достовірно різні з показниками групи контролю.

Нами відмічено, що ED зростала більшою мірою, ніж PS. Так ED по ВСА в 1-й групі була достовірно вищою, ніж у хворих 2-ї групи і групи контролю та складала 39,6±2,26 см/с, 30,1±2,10 см/с і 29,7±2,53 см/с відповідно. Достовірних відмінностей між показниками 2-ї групи і групи контролю виявлено не було.

Індекс резистивності (Ri) у ВСА у пацієнтів 1-ї групи був достовірно нижчим, ніж у групі контролю. З пацієнтами 2-ї групи достовірних відмінностей не було. У СМА Ri у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп був достовірно нижчим, ніж у групі контролю, проте між собою достовірних відмінностей не мав.

За допомогою УЗДГ у хворих 1-ї і 2-ї груп виявлені зміни, що корелюють з даними КТС. Так, в 1-й групі достовірно частіше виявлявся ангіоспазм мозкових судин - 82,86±4,5% і 37,5±7,65% (р<0,05), венозне перевантаження ВЯВ - 38,57±5,82% і 17,5±6,0% (р<0,05), гіперперфузія в каротидному басейні - 75,71±5,12% і 45,0±7,87% (р<0,05).

УЗДГ була зафіксована достовірна різниця у пацієнтів 1-групи із показниками 2-групи і групи контролю. Так Ps по ВСА склала 2,92±0,09кГц, 2,57±0,08кГц і 2,53±0,06кГц відповідно, p<0,05. Вірогідної різниці між РS у ВСА у пацієнтів 2-групи і групи контролю зафіксовано не було і складало: 2,57±0,08кГц і 2,53±0,06кГц відповідно, p>0,05.

Також була зафіксована достовірна різниця PS в СМА у пацієнтів 1-ї групи від 2-ї і групи контролю і складала - 122,5±2,23 см/с в 1-й групі, 101,0±2,31 см/с і 95,8±1,32 см/с відповідно, p<0,05.

В надблоковій артерії (НбА) також зафіксована гіперперфузія у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп. Ps в 1-й групі - 4,01±0,22 кГц, що мало вірогідну різницю з 2-ю групою - 3,10±0,23кГц і групою контролю - 2,36±0,14кГц, p<0,05. Показники 2-ї групи мали достовірну різницю с показниками 1-групи і групи контролю. Достовірної різниці між показниками по ЗМА, ХА і ОА зафіксовано не було, p>0,05.

Знайдений феномен гіперперфузії (більш виражений у хворих 1-ї групи) можна пояснити не тільки порушенням гемодинаміки, обумовленої порушенням гемодинамічного балансу в самих судинах, але і наявністю автоімунного процесу, інтенсивно протікаючого в тканині мозку. Не виключається, що автоімунний процес в паренхімі мозку залучає не тільки глію, але й ендотелій судин, формуючи асептичну ангіопатію.

Таким чином, для хворих на РС характерним є наявність ангіоспазму, венозного перевантаження, гіперперфузії каротидного басейну. Згідно з даними КТС, PS у ВСА у хворих 1-ї групи була вищою на 21,8%, а 2-ї – на 2,4% від норми; в СМА – в 1-й групі – вище на 30%, в 2-й – на 19%. Нами відмічено, що ED зростала більше, порівняно з PS. Так, у ВСА у хворих 1-ї групи ED була більше на 33% від норми, в 2-й – на 1,3%. В СМА у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп ED була вищою на 73% і 37% відповідно. Зниження Ri, при значному підвищенні PS говорило про наявність ангіоспазму. У пацієнтів 1-ї групи Ri був знижений на 5% від норми, в СМА у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп – на 28,2% і 11,3% відповідно.

Для виявлення залежності локалізації вогнищ демієлінізації від наявності патології пре- й інтрацеребральних судин, гемодинамічних порушень, нами була проведена порівняльна оцінка розташування вогнищ за даними МРТ головного мозку у хворих обох груп з урахуванням показників УЗДГ, КТС і МРА.

МРТ головного мозку було виконано 110 хворим. Одноразово - 43 хворим. МРТ в динаміці протягом 3 років виконано 67 пацієнтам: 36 хворим - двічі, 20 хворим - 3 рази, 11 пацієнтам більше 3 разів. Внутрішньовенне контрастування проводилося 44 пацієнтам у фазу загострення, для оцінки динаміки і ступеня активності процесу, а також в складних у диференціально-діагностичному відношенні випадках. В якості парамагнетика застосовувалися магневіст або омніскан. Накопичення контрастної речовини було відмічене у 29 пацієнтів (65,9%).

Вогнища демієлінізації частіше мали округлу форму. Розміри вогнищ варіювали від 0,1 до 2,9 см. Середній розмір вогнищ склав 0,65±0,49 см. Кількість вогнищ, розташованих в півкулях головного мозку знаходилося в межах від 1 до 15, в середньому 7,8±1,1. Кількість вогнищ, розташованих інфратенторіально - від 1 до 6, в середньому 2,9±0,4 вогнища.

Найчастіше вогнища демієлінізації локалізувалися перивентрікулярно, переважно у тіл бічних шлуночків (91,43±3,35% і 77,5±6,60%, р<0,05) і у передніх рогів бічних шлуночків (85,71±4,18% і 62,5±7,65%, р<0,05). У півкулях головного мозку субкортикальні вогнища найчастіше локалізувалися в лобній, тім'яній і скроневій долях. Було виявлено, що у хворих 1-ї групи, достовірно частіше зустрічалися субкортикальні вогнища демієлінізації - в лобній (68,57±5,55% і 47,5±7,89%, р<0,05), скроневій (61,43±5,82% і 37,5±7,65%, р<0,05) і тім'яній (55,71±5,94% і 30,0±7,24%, р<0,05) долях. Достовірних відмінностей в потиличній (54,28±5,95% і 32,5±7,41%, р<0,05) долі у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп зафіксовано не було. Вогнища демієлінізації, розташовані в довгастому мозку, мозочку, підкіркових ядрах, ніжках мозку достовірних відмінностей не мали.

При оцінці лікворовмісних структур, у пацієнтів обох груп було відмічене переважання розширення шлуночкової системи (88,57±3,80% і 67,5±7,41%). Зовнішня гідроцефалія була зафіксована у 78,57±4,90% хворих 1-ї і 55,0±7,87% хворих 2-ї груп. Відмінності між результатами 1-ї і 2-ї груп були достовірні, р<0,05.

Спинний мозок за допомогою МРТ був обстежений 49 (44,5%) пацієнтам. МРТ шийного відділу спинного мозку було виконано 38 хворим (34,5%) - у 26 (23,6%) виявлені вогнища демієлінізації. Грудний відділ спинного мозку був обстежений 29 (26,4%) пацієнтам - у 15 (51,7%) були виявлені вогнища демієлінізації. МРТ поперекового відділу спинного мозку було виконано 7 пацієнтам (6,4%), проте вогнища демієлінізації виявлені не були. У 21 пацієнта (42,9%) з наявністю вогнищ демієлінізації в спинному мозку, визначалися провідникові розлади у вигляді нижнього пара- або тетрапарезу, порушення функції тазових органів, порушення глибокої чутливості. У 10 пацієнтів (47,6%) відмічена груба рефлекторна пірамідна недостатність у кінцівках, з порушенням глибокої чутливості і сенситивною атаксією. Крім того, у хворих з наявністю спінальних вогнищ відмічений більш виражений ступінь тяжкості за шкалою EDSS.

Таким чином, у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин, достовірно частіше зустрічалася локалізація вогнищ у відділах мозку, які одержують живлення з системи ВСА, що відповідало результатам КТС і УЗДГ, які виявили найбільш виражені гемодинамічні порушення в каротидному басейні. Внутрішня і зовнішня гідроцефалія, які вказують на атрофічні зміни, достовірно частіше виявлялися у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин.

При вивченні клінічного перебігу РС за віком дебюту, тривалості і тяжкості захворювання у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп було виявлено, що тяжкість захворювання у хворих 1-ї групи, була достовірно вищою, ніж у хворих 2-ї і в середньому склала 4,34±0,14 балів і 3,6±0,12 балів, р<0,05. Достовірних відмінностей між віком дебюту і тривалістю захворювання у пацієнтів обох груп зафіксовано не було. Ремітуючий перебіг РС переважав у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп, проте достовірно частіше визначався у хворих 2-ї групи і складав 40,0±5,9% і 65,0±7,5% відповідно. Ремітуючо-прогресуючий перебіг у хворих 1-ї і 2-ї груп склав 21,4±4,9% і 22,5±6,6% відповідно, p>0,05. Первинно-прогресуючий і вторинно-прогресуючий РС достовірно переважали у пацієнтів з патологією пре- й інтрацеребральних судин і складали 15,7±4,5% і 5,0±3,5% і 22,9±5,0% і 7,5±4,2% відповідно, p<0,05.

Таблиця 2

Розподіл хворих за варіантами перебігу РС (%±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіант перебігу | 1-група (n=70) | | 2-група (n=40) | | Достовірність  (р) |
| Кількість хворих | | | |
| Абс. | %±m | Абс. | %±m |
| Ремітуючо-  рецидивуючий | 28 | 40,0±5,85 | 26 | 65,0±7,54 | <0,05 |
| Ремітуючо-  прогресуючий | 14 | 20,0±4,78 | 9 | 22,5±6,60 | >0,05 |
| Первинно-  прогресуючий | 12 | 17,14±4,5 | 2 | 5,0±3,45 | <0,05 |
| Вторинно-  прогресуючий | 16 | 22,86±5,02 | 3 | 7,5±4,16 | <0,05 |

Аналіз скарг показав, що пацієнти 1-ї групи достовірно частіше пред'являли деякі скарги, порівняно з 2-ю групою. Так, головний біль складав 47,14±5,96% і 22,5±6,60%, запаморочення - 45,71±5,95% і 22,5±6,60%, хиткість - 72,85±5,31% і 52,50±7,89%, оніміння кінцівок - 51,43±5,97% і 27,5±7,06%, зниження пам'яті і уваги - 47,14±5,96% і 22,5±6,60%, стомлюваність – 64,29±5,73% і 30,0±7,24% (р<0,05). Відмінності за іншими скаргами були не достовірні (р>0,05).

Дебют захворювання клінічним ізольованим синдромом (КІС) спостерігався у 23 пацієнтів (32,86±5,61%) 1-ї групи і 21 пацієнта (52,5±7,89%) 2-ї групи (р<0,05). КІС переважно був представлений ретробульбарним невритом, атаксією, парезами, чутливими і вестибулярними порушеннями. Розподіл основних симптомів КІС у хворих 1-ї і 2-ї груп був аналогічним і достовірних відмінностей виявлено не було, р>0,05.

Полісимптомний дебют РС достовірно частіше розвивався у хворих 1-ї групи – у 47 чоловік (67,14±5,61%) 1-ї групи і 19 (47,5±7,89%) 2-ї групи, р<0,05. У хворих з полісимптомним початком захворювання частіше спостерігався прогредієнтний перебіг РС. Полісимптомний дебют включав поєднання рухових і чутливих порушень, вестибуло-атактичні пароксизми, поєднане ураження черепно-мозкових нервів з ураженням рухової і чутливої сфер.

Неврологічні порушення у хворих на РС переважно були представлені парезами, рефлекторною пірамідною недостатністю, з наявністю кистьових, патологічних стопних знаків, субкортикальними знаками. Характерним була наявність заднього між'ядерного офтальмопарезу, зниження або відсутність черевних рефлексів, порушення вібраційної чутливості, функції тазових органів, порушення статики і координації.

Симптоми ураження черепних нервів у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп переважно були представлені заднім між'ядерним офтальмопарезом, який склав 71,42±5,39% і 47,5±7,89% (p<0,05), переднім між'ядерним офтальмопарезом - 42,87±9,04% і 37,5±7,65 (p>0,05), горизонтальним ністагмом - 70,0±5,47% і 67,5±7,41 (p>0,05), відповідно. Ураження зорового нерва достовірно частіше зустрічалося у пацієнтів 1-ї групи і складало 37,14±5,77% і 17,5±6,0%, (р<0,05) відповідно.

Рухові порушення у хворих 1-ї і 2-ї груп переважно були представлені тетрапарезом (28,57±5,41 і 27,5±7,06%, р>0,05) і нижнім парапарезом (38,57±5,82% і 30,0±7,24%, p>0,05). Геміпарез у хворих 1-ї і 2-ї груп складав 27,14±5,31% і 15,0±5,65%, відповідно, р>0,05.

Кистьові рефлекси у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп найчастіше були представлені симптомами Якобсона–Ласко (85,71±4,18% і 55,0±7,87%, p<0,05), Бехтерева (68,57±5,55% і 57,50±7,82%, p>0,05) і Вендеровича (70,0±5,48% і 67,5±7,41%, p>0,05). C-м Россолімо виявлявся достовірно частіше у пацієнтів 1-ї групи і складав 47,14±5,96% і 22,5±6,60%, р<0,05. Патологічні стопні знаки у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп найчастіше були представлені симптомами Бабінського (91,43±3,34% і 67,5±7,41%, p<0,05), Штрюмпеля (92,86±3,08% і 67,5±7,41%, p<0,05) і Россолімо (75,71±5,12% і 55,0±7,87%, p<0,05). Достовірних відмінностей між частотою виявлення інших патологічних стопних знаків не було, p>0,05. Випадіння черевних рефлексів було зафіксоване у 64,29±5,73% хворих 1-ї групи і 55,0±7,87% 2-ї групи (p>0,05), зниження - у 27,14±5,31% і 32,5±7,41% (p>0,05). Нормальні черевні рефлекси були виявлені у 12,5±5,23% пацієнтів 2-ї групи і 8,57±3,34% 1-ї групи, р>0,05. Субкортикальні знаки у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп найчастіше були представлені с-мом Марінеску-Радовічи (84,28±4,35% і 62,5±7,65%, р<0,05) і нижньо-щелепним с-мом Бехтерева (54,28±5,95% і 32,5±7,41%, р<0,05).

На ураження мозочка і його провідників вказували: дисметрія при виконанні координаторних проб, статична атаксія, асинергія Бабінського, с-м Тома-Жюманті. Статична і динамічна атаксія достовірно частіше виявлялися у пацієнтів 1-групи і складали 85,71±4,18% і 55,0±7,87%, 75,7±5,1% і 55,0±7,87% відповідно (р<0,05). Асинергія Бабінського також мала достовірні відмінності у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп і складала 81,43±4,65% і 60,0±7,75% відповідно (р<0,05). Порушення координації, що виявлялись при виконанні ПНП, КПП, також достовірно частіше виявлялося у пацієнтів 1-групи і складало 81,43±4,65% і 60,0±7,75% відповідно (р<0,05).

Порушення функції тазових органів, найчастіше проявлялося імперативними або частими позивами, рідше утрудненням при сечовипусканні, нетриманням сечі. Порушення функції кишківника виявлялося запорами, рідше нетриманням калу.

Дослідження вібраційної чутливості проводилося за допомогою камертона С 128. За норму приймали збереження відчуття вібрації протягом 15 с, в середньому 13,6±0,52 с. Порушення вібраційної чутливості варіювало від легкого зниження до відсутності. Порушення I ступеня відповідало збереженню відчуття вібрації на протязі 6-9 с, II ступеня – 3-5 с, III ступеня – 1-2 с, IV – відсутність відчуття вібрації. У пацієнтів 1-ї групи переважно було зафіксовано зниження вібраційної чутливості II і III ступеня, що склало 35,71±5,73% і 28,57±5,41% відповідно. Порушення I і IV ступеня були зафіксовані у 21,43±4,90% 1-ї і 14,3±4,18% пацієнтів 2-ї груп відповідно. У 2-й групі було відмічене переважання порушень вібраційної чутливості I і II ступеня, які склали 25,0±6,85% і 37,5±7,65% відповідно. Проте відмінності між групами були не достовірні (p>0,05).

Таким чином, проведені дослідження показали, що у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин, достовірно частіше розвивається первинно- і вторинно-прогресуючий перебіг РС. Виявлено, що середні показники тяжкості захворювання в 1-й групі на 23% вищі, ніж у 2-й групі. Так, в 1-й групі хворих достовірно частіше зустрічалися асинергія Бабінського, статична і динамічна атаксія, с-м Марінеску-Радовічи, с-м Бабінського. У пацієнтів 1-ї групи достовірно частіше виникав полісимптомний дебют захворювання, який асоціювався з прогредієнтним перебігом РС.

У зв‘язку з тим, що після основного лікування, яке включало кортикостероїдну, метаболічну і вітамінотерапію, залишався достатньо виражений неврологічний дефіцит, через 3-4 місяці призначався пентоксифілін. Препаратом вибору став пентоксифілін, похідне метілксантина, враховуючи його гемодинамічну активність, за рахунок спазмолітичної дії на гладку мускулатуру судин, вплив на систему гемореології і гемостазу (зменшення агрегаційної активності еритроцитів, зменшення в‘язкості й поліпшення текучості крові, антитромботична дія препарата). Крім того, в літературі є вказівки на наявність протизапальної та імуномодулюючої дії пентоксифіліну, яка полягає в пригніченні продукції ФНП-б, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, що особливо доцільне у хворих на РС, у зв'язку з офіційною думкою, що в патогенезі хронізації запального й автоімунного процесу в ЦНС основне значення має підвищена продукція прозапальних цитокінів (ФНП-б, ІЛ-1, ІЛ-2, г-інтерферона).

Лікування одержували пацієнти як 1-ї (n=70), так і 2-груп (n=40), враховуючи наявність гемодинамічних порушень, хоча й різного ступеня вираженості за даними УЗДГ і КТС. Препарат призначався в дозі 5,0 (100мг) 2% розчину внутрішньовенно краплинно, заздалегідь розведеного в 200мл 0,9% фізіологічного розчину. Інфузії проводилися щодня протягом 10 днів, з подальшим переходом на прийом per os в дозі 200мг 3 рази на день протягом місяця (30 днів). Таким чином, загальна тривалість прийому пентоксифіліну склала 40 днів. Препарат призначався курсами 1 раз на 3 місяці. Моніторинг церебральної гемодинаміки у пацієнтів обох груп за допомогою КТС здійснювався через 1 місяць, через 6 місяців і через 1 рік. Критеріями ефективності лікування були: покращення мозкової гемодинаміки, за результатами КТС, динаміка цитокінів (IЛ-1, IЛ-4, IЛ-10 і ФНП-б), поліпшення суб'єктивного стану і зменшення неврологічного дефіциту за шкалою EDSS на 0,5 та більше балів, зменшення частоти загострень, швидкості прогресування захворювання.

Імунологічне дослідження крові дослідження проводилося до лікування і через місяць прийому пентоксифіліну. Також імунологічне дослідження проводилося групі контролю (n=30) одноразово.

У хворих 1-ї групи через 1 місяць прийому пентоксифіліну в дозі 600 мг на добу, КТС було зафіксоване достовірне поліпшення гемодинаміки по інтрацеребральним судинам, про що свідчило зниження PS, ED і збільшення Ri, які вказували на зменшення ангіоспазму і поліпшення внутрішньомозкової мікроциркуляції. PS по СМА у хворих 1-ї групи до лікування - 128,0±2,46 см/с, після - 112,64±2,8 см/с, р<0,05, ED по СМА до лікування - 72,4±3,4 см/с, після 56,2±2,8 см/с, p<0,05, Ri до лікування - 0,46±0,02, після - 0,50±0,02, p<0,05. У ВСА на фоні терапії динаміка показників була не достовірна, р>0,05. Через 6 місяців і 1 рік після початку лікування показники зберігали достовірну відмінність з показниками до лікування і з групою контролю, що свідчило про стабільне поліпшення мозкової гемодинаміки, проте нормалізації показників не відбулося, про що свідчили достовірні відмінності з групою контролю, які зберігалися. Результати КТС показали, що проведене лікування дозволяє поліпшити мозкову гемодинаміку у хворих на РС, з наявністю дисплазій пре- й інтрацеребральних судин, в середньому на 20,8%.

У 2-й групі на фоні терапії пентоксифіліном також відмічене достовірне поліпшення мозкової гемодинаміки. Так PS по СМА до лікування склала 117,2±2,03см/с, через 1 місяць прийому пентоксифіліну зафіксоване достовірне поліпшення - 103,64±2,8см/с, р<0,05. ED по СМА до лікування - 55,2±2,3см/с, через 1 місяць - 46,2±2,8см/с, р<0,05. Ri по СМА до і після лікування достовірно не відрізнявся. Основною відмінністю динаміки гемодинамічних показників 2-групи на фоні лікування, була відсутність достовірних відмінностей з показниками групи контролю, що вказувало на нормалізацію гемодинамічних показників у хворих на РС з відсутністю патології пре- й інтрацеребральних судин. По ВСА, на фоні терапії достовірних змін показників не відбулося. Так PS по ВСА до лікування - 80,5±2,42 см/с, через 1 місяць - 82,67±2,2 см/с, р>0,05. Гемодинамічні показники через 6 місяців і через 1 рік в 2-групі зберігали достовірну відмінність з показниками до лікування, що також свідчило про стабільне поліпшення мозкової гемодинаміки. Таким чином, зафіксовано поліпшення церебральної гемодинаміки в 2-групі в середньому на 14,2%.

Дослідження цитокінів до лікування, показало, що у хворих на РС рівень цитокінів достовірно вище, порівняно із здоровими, що свідчило про безперервну активність захворювання і наявність поточного, досить вираженого хронічного автоімунного запалення. Так, рівень ФНП-б у хворих 1-ї групи до лікування складав 32,1±9,9 пг/мл, у в групі контролю 1,6±0,80 пг/мл, р<0,001, IЛ-1 - 28,8±5,6 пг/мл і 1,4±0,4 пг/мл, р<0,001, IЛ-4 - 8,1±2,0 пг/мл і 2,8±0,5 пг/мл, р<0,001, IЛ-10 - 7,8±2,1 пг/мл і 2,3±0,5 пг/мл, р<0,001, відповідно.

Імунологічне дослідження через місяць прийому пентоксифіліну показало позитивну динаміку рівнів цитокінів у вигляді зниження рівнів прозапальних (ФНП-б, IЛ-1b) і підвищення протизапальних (IЛ-4, IЛ-10) цитокінів. Так, рівень ФНП-б до лікування пентоксифіліном складав 32,1±9,9 пг/мл, після - 18,9±6,0 пг/мл, р<0,001, IЛ-1b – до - 28,8±5,6 пг/мл, після - 19,6±3,9 пг/мл, р<0,001, IЛ-4 – до - 8,1±2,0 пг/мл, після - 16,8±6,3 пг/мл, р<0,001, IЛ-10 – до - 7,8±2,1 пг/мл, після - 12,3±2,3 пг/мл, р<0,001, що підтверджувало наявність протизапальної та імуномодулюючої дії пентоксифіліну. Таким чином, через 1 місяць прийому пентоксифіліну, рівні прозапальних цитокінів (IЛ-1b, ФНП-б) в середньому знизилися на 58%, рівні протизапальних зросли на 82,5%.

Таблиця 3

Динаміка прозапальних і протизапальних цитокінів до і після лікування пентоксифіліном (пг/мл) (М±у)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | Контроль  (р1) (n=30) | До лікування  (р2) (n=70) | р1-р2 | Після лікування  (Р3) (n=70) | р2-р3 |
| Прозапальні | ФНП-б | 1,6±0,80 | 32,1±9,9 | <0,001 | 18,9±6,0 | <0,001 |
| IЛ-1b | 1,4±0,4 | 28,8±5,6 | <0,001 | 19,6±3,9 | <0,001 |
| Протизапальні | IЛ-4 | 2,8±0,5 | 8,1±2,0 | <0,001 | 16,8±6,3 | <0,001 |
| IЛ-10 | 2,3±0,5 | 7,8±2,1 | <0,001 | 12,3±2,3 | <0,001 |

Поліпшення гемодинамічних і імунологічних показників знайшло своє віддзеркалення в поліпшенні суб'єктивного стану хворих. Так, у хворих обох груп, на фоні терапії зменшився головний біль, запаморочення, оніміння, хиткість, стомлюваність. Поліпшення було підтверджене зменшенням об'єктивної неврологічної симптоматики у вигляді зменшення атаксії, поліпшення вібраційної чутливості, зменшення чутливих порушень. За шкалою EDSS також відмічена позитивна динаміка показників. Так, в 1-й групі до лікування середній бал склав 4,34±0,14 балів, після – 3,8±0,11 балів, p<0,05. Тобто середній ступінь інвалідизації в 1-й групі зменшився на 0,54 бали. У 2-й групі середні значення ступеня інвалідизації до лікування склали – 3,6±0,12 балів, після – 2,7±0,12 балів, p<0,05, що говорило про зменшення інвалідизації на 0,9 балів. Таким чином, тяжкість захворювання в 1-й групі на фоні терапії пентоксифіліном зменшилася на 14%, в 2-й – на 33%.

Тяжкість захворювання на фоні прийому пентоксифіліну в 1-й групі в середньому зменшилася на 14%, в 2-й групі – на 33%. У хворих з ремітуючим перебігом захворювання було зафіксовано зменшення частоти загострень. В 1-й групі cередня кількість загострень до лікування на протязі року складала 1,85±0,21 разів, після – 1,28±0,13. В 2-й групі частота загострень до лікування - 1,65±0,13, після – 0,95±0,12. Тобто, на фоні терапії пентоксифіліном частота загострень у хворих 1-ї групи зменшилась в 1,4 рази, в 2-й – в 1,7 разів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації Наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання -удосконалення діагностичних підходів і лікувальної тактики у хворих на розсіяний склероз шляхом комплексного клінічного, нейровізуалізаційного і ультразвукових методів дослідження.

1. Вперше встановлено, що 63,64% хворих на розсіяний склероз мають патологію пре- й інтрацеребральних судин у вигляді патологічної звивитості, гіпо- і аплазій та їх поєднань. У загальній кількості виявленої судинної патології в 65% випадків, результати магнітно-резонансної ангіографії, кольорового триплексного сканування і ультразвукової допплерографії співпадали, а в 35% мали самостійне значення. За даними магнітно-резонансної ангіографії, дисплазії пре- й інтрацеребральних судин мають 58,18% хворих на розсіяний склероз. Загальна кількість звивитостей - 73,44%, гіпо- і аплазії складають по 29,69%. Найчастішою формою патологічної звивитості є S-подібна (65,63%).

Методом кольорового триплексного сканування патологічна звивитість внутрішньої сонної артерії виявляється у 43,64%, гіпоплазія хребцевої артерії – у 7,27% хворих. Методом ультразвукової допплерографії судин голови і шиї патологічна звивитість внутрішньої сонної артерії виявляється у 30,91% хворих.

2. Установлено, що у хворих на розсіяний склероз порушення гемодинаміки представлене гіперперфузією в каротидному басейні, яка характеризується підвищенням пікової систолічної і діастолічної швидкості, венозним перевантаженням, ангіоспазмом проксимальних відділів інтракраніальних судин, про який свідчило підвищення пікової систолічної швидкості й зниження індексу резистивності. Порушення мозкової гемодинаміки у хворих з незміненою анатомічною конфігурацією магістральних артерій голови є підставою для припущення можливості залучення в загальний автоімунний процес інтрацеребральних судин. Встановлено, що у хворих на розсіяний склероз, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин, основні гемодинамічні показники змінені в середньому на 32%, а у хворих з відсутністю патології - на 14%.

3. Виявлено, що у хворих на розсіяний склероз, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин на 41% частіше ніж у хворих без судинної патології, виникає полісимптомний дебют захворювання, а тяжкість захворювання на 20,6% вища. Первинно-прогресуючий перебіг розсіяного склерозу виникає на 12% частіше у хворих з дисплазіями пре- й інтрацеребральних судин, а вторинно-прогресуючий – на 15%.

4. У неврологічному статусі у хворих на розсіяний склероз, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин, на 24% частіше виявляються задній між'ядерний офтальмопарез, ураження зорового нерва – на 20%; кистьові (Якобсона-Ласко – на 31%, Россолімо - на 25%) і патологічні стопні знаки (с-м Бабінського – на 24%, Россолімо – на 21%). Серед субкортикальних знаків – на 22% частіше, ніж у хворих на розсіяний склероз без патології судин, виявляється рефлекс Марінеску-Радовічи і нижньо-щелепний Бехтерева. На 31% частіше визначається статична і на 21% динамічна атаксія, асинергія Бабінського – на 21%, а порушення координації - на 21%.

5. Виявлено, що у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин, достовірно частіше зустрічається локалізація вогнищ у відділах мозку, які одержують живлення із системи внутрішньої сонної артерії, що відповідає результатам кольорового триплексного сканування і ультразвукової допплерографії, які виявляють найбільш виразні гемодинамічні порушення в каротидному басейні. Перивентрикулярні вогнища біля тіл бічних шлуночків на 14%, а біля передніх рогів бічних шлуночків на 23% частіше виявляються у хворих з дисплазіями пре- й інтрацеребральних судин. Субкортикальні вогнища в лобній долі на 21%, скроневій – на 24%, тім'яній долі на 26% частіше виявляються у хворих з патологією судин. Внутрішня гідроцефалія на 21%, а зовнішня – на 24% частіше спостерігається у хворих на розсіяний склероз, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин.

6. Для хворих на розсіяний склероз характерним є повільно перебігаючий автоімунно-запальний процес, який проявляється підвищеною екскрецією прозапальних (ІЛ-1b, ФНП-б) і протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10). Гемодинамічний, імунологічний і клінічний моніторинг показує, що застосування пентоксифіліну виявляє позитивний вплив на мозкову гемодинаміку, імунологічні процеси, клінічний перебіг захворювання і може бути запропоноване для включення в схему лікування хворих на розсіяний склероз з патологією пре- й інтрацеребральних судин, порушенням церебральної гемодинаміки. Дослідження цитокінового статусу до і після лікування показує, що через 1 місяць прийому пентоксифіліну рівні прозапальних цитокінів (IЛ-1b, ФНП-б) в середньому понижуються на 58%, а рівні протизапальних зростають (ІЛ-1b, ІЛ-10) на 82,5%. На фоні терапії пентоксифіліном гемодинамічні показники в 1-й групі в середньому поліпшуються на 20,8%, в 2-й - на 14,2%. Тяжкість захворювання на фоні прийому пентоксифіліну в 1-й групі в середньому зменшується на 14%, в 2-й - на 33%. У хворих з ремітуючим перебігом розсіяного склерозу відзначається зменшення частоти загострень. У хворих 1-ї групи - в 1,4 рази, в 2-й – в 1,7 разів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

За матеріалами дисертації опубліковано 10 робіт, з них 7 статей в журналах, 3 в тезах конференції. 3 наукові статті опубліковано у виданнях, затверджених переліком ВАК України, з яких 2 моноосібні.

1. Грищенко А.Б. Вплив тренталу на церебральну гемодинаміку при патології пре- й інтрацеребральних судин у хворих на розсіяний склероз / А.Б. Грищенко // Международный неврологический журнал. – 2009. - №1 (23).- С. 53-56.

2. Грищенко А.Б. Вплив порушень церебральної гемодинаміки, обумовлених патологією пре- та інтрацеребральних судин на перебіг розсіяного склерозу / А.Б. Грищенко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – Т.4, № 2. – С. 109-111.

3. Динамика IL-1, IL-4, IL-10 и TNF-б у больных рассеянным склерозом на фоне терапии пентоксифиллином / А.Б. Грищенко, С.К. Евтушенко, И.С. Евтушенко, Е.Г. Ревякина // Международный неврологический журнал. – 2008. - № 4 (20). – С.51-53. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

4. Трентал как ангиопротектор и иммуномодулятор в реабилитации больных рассеянным склерозом / А.Б. Грищенко, С.К. Евтушенко, А.С. Прилуцкий, И.Н. Деревянко, Я.А. Гончарова, С.Г. Блиндарук, И.Э. Мурадян // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т.15, №1 (50). – С.38-40. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

5. Роль патологической извитости, гипо- и аплазий прецеребральных сосудов при прогредиентно текущих формах рассеянного склероза / С.К. Евтушенко, А.Б. Грищенко, И.Н. Деревянко, В.А. Симонян, Д.Л. Винокуров, Е.В. Лисовский, Е.А. Савченко // Международный неврологический журнал. – 2007. - № 4 (14). – С.39-44. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

6. Первичные проявления периферической формы рассеянного склероза: диагностика, клиника, лечение / С.К. Евтушенко, С.Г. Блиндарук, А.Б. Грищенко, Я.А. Гончарова, И.Н. Деревянко // Международный неврологический журнал. – 2007. - №5 (15). – С.9-13. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

7. Евтушенко С.К. Иммуностимулирующее и противовоспалительное действие трентала / С.К. Евтушенко, А.Б. Грищенко, И.С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2007. - № 6 (16). – С.13-17. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

8. Дебют периферической формы рассеянного склероза / С.К.Евтушенко, С.Г. Блиндарук, А.Б. Грищенко, Я.А. Гончарова, И.Н. Деревянко // Материалы XVI всероссийской конференции «Нейроиммунология» «Нейроимидж» и научно-практической конференции неврологов 23-26 мая 2007 года Санкт-Петербург. – С.39-40. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

9. Пулы мембранных антигенов лимфоцитов и их роль в развитии прогрессирующих форм рассеянного склероза / А.Б. Грищенко, С.К. Евтушенко, О.Н. Корчак, Я.А. Гончарова, И.Н. Деревянко // Материалы XVI всероссийской конференции «Нейроиммунология» «Нейроимидж» и научно-практической конференции неврологов 23-26 мая 2007 года Санкт-Петербург. – С.29. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

10. Роль нарушения мозговой гемодинамики, обусловленной аномалиями экстра- и интрацеребральных сосудов в развитии прогредиентных форм рассеянного склероза / А.Б. Грищенко, С.К. Евтушенко, С.Г. Блиндарук // Матеріали Х Міжнародної конференції «Актуальні питання неврології», м. Судак. – 2008. – С.15. (Внесок здобувача полягає в клінічному підборі та обстеженні хворих, статистичній обробці матеріалу, аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку).

**Анотація**

**Грищенко А.Б. Вплив патологічної звивитості, гіпо- й аплазій прецеребральних судин на перебіг розсіяного склерозу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», Харків, 2009.

Дисертація присвячена вивченню впливу дисплазій прецеребральних судин на церебральну гемодинаміку і перебіг РС, розробці ефективних діагностичних заходів і оптимізації підходів до лікувальної тактики хворих на РС. Вперше показано, що 63,64% хворих на РС мають патологію пре- й інтрацеребральних судин у вигляді патологічної звивитості, гіпо- і аплазій, а також їх поєднань. Вперше визначено, що у хворих на РС виникають гемодинамічні порушення у вигляді ангіоспазму, гіперперфузії каротидного басейну, венозного перевантаження, які більш виражені у хворих з патологією пре- й інтрацеребральних судин. Доведено, що у хворих на РС, які мають патологію пре- й інтрацеребральних судин на 41% частіше розвивається полісимптомний дебют захворювання, а тяжкість захворювання на 20,6% вища, ніж у хворих без даної патології. Вперше досліджено, що у хворих на РС з патологією пре- й інтрацеребральних судин на 12% частіше виникає первинно-прогресуючий і на 15% вторинно-прогресуючий перебіг РС. Вперше показано, що у хворих на РС з дисплазіями пре- й інтрацеребральних судин найчастіше вогнища демієлінізації локалізуються у відділах мозку, які одержують живлення з системи ВСА, що відповідає результатам КТС і УЗДГ, які виявили найзначущі гемодинамічні порушення в каротидному басейні. Обгрунтовано клінічну ефективність лікування хворих на РС пентоксифіліном.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, патологія пре- й інтрацеребральних судин, церебральна гемодинаміка, пентоксифілін.

**Аннотация**

**Грищенко А.Б. Влияние патологической извитости, гипо- и аплазий прецеребральных сосудов на течение рассеянного склероза. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», Харьков, 2009.

Диссертация посвящена изучению влияния дисплазий прецеребральных сосудов на церебральную гемодинамику и течение рассеянного склероза (РС), разработке эффективных диагностических мероприятий и оптимизации подходов лечебной тактики больных РС. Исследованы анатомо-морфологические особенности пре- и интрацеребральных сосудов у больных РС с помощью ультразвуковой допплерографии (УЗДГ), цветного триплексного сканирования (ЦТС) и МР-ангиографии (МРА). Впервые показано, что 63,64% больных РС имеют патологию пре- и интрацеребральных сосудов в виде патологической извитости, гипо- и аплазий, а также их сочетаний. Впервые выявлено, что у больных РС развиваются гемодинамические нарушения в виде ангиоспазма, гиперперфузии каротидного бассейна, венозной перегрузки, которые больше выражены у больных с патологией пре- и интрацеребральных сосудов. Согласно данным ЦТС, пиковая систолическая скорость (Ps) во ВСА у пациентов 1-группы была выше на 21,8%, а во 2 группе - на 2,4% от нормы; в СМА – в 1-группе – выше на 30%, в 2-й – на 19%. Отмечено, что конечная диастолическая скорость(ED) возрастала больше, в сравнении с PS. Так, во ВСА у пациентов 1-группы ED была больше на 33% от нормы, во 2-й – на 1,3%. В СМА у пациентов 1-й и 2-групп ED была выше на 73% і 37%, соответственно. Снижение индекса резистивности сосудов (Ri), при значительном повышении PS, говорило о наличии ангиоспазма. У пациентов 1-группы Ri был снижен на 5% от нормы, в СМА у пациентов 1-й и 2-групп – на 28,2% и 11,3% соответственно.

Изучены особенности клинического течения РС у больных имеющих патологию пре- и интрацеребральных сосудов. Обнаружено, что у больных, имеющих патологию сосудов, на 41% чаще развивается полисимптомный дебют заболевания, а тяжесть по шкале EDSS на 20,6% выше, чем у больных, не имеющих данной патологии. Впервые показано, что у больных с дисплазиями пре- и интрацеребральных сосудов на 12% чаще возникает первично-прогрессирующее и на 15% вторично-прогрессирующее течение заболевания. Выявлено, что средние показатели тяжести заболевания в 1-группе на 23% выше, чем во 2-группе. Впервые показано, что у больных имеющих патологию пре- и интрацеребральных сосудов наиболее часто очаги демиелинизации локализуются в отделах мозга, получающих кровоснабжение из системы ВСА, что соответствует результатам ЦТС и УЗДГ, которые выявили наиболее значимые гемодинамические нарушения в каротидном бассейне. Обоснована клиническая эффективность лечения больных РС пентоксифиллином. Гемодинамический, иммунологический и клинический мониторинг показали, что применение пентоксифиллина в суточной дозе 600мг на протяжении 40 дней курсами в течение года (4 раза), оказывает позитивное влияние на мозговую гемодинамику, иммунные процессы, клинику и течение заболевания Исследование концентрации цитокинов до и после лечения показало, что через 1 месяц приема пентоксифиллина, уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ФНО-б) в среднем снижаются на 58%, а уровни противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) возрастают на 82,5%. На фоне терапии пентоксифиллином гемодинамические показатели у больных с патологией пре- и интрацеребральных сосудов улучшаются на 20,8%, а у больных без патологии сосудов – на 14,2%. Тяжесть заболевания у больных с патологией пре- и интрацеребральных сосудов уменьшилась на 14%, а у больных без патологии сосудов – на 33%. Также на фоне терапии пентоксифиллином у больных с ремиттирующим течением РС было зафиксировано уменьшение частоты обострений. У больных с патологией пре- и интрацеребральных сосудов в 1,4 раза, а у больных без патологии сосудов в 1,7 раза.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, патология пре- и интрацеребральных сосудов, церебральная гемодинамика, пентоксифиллин.

**Annotation**

**Grishchenko A.B. Influence of a pathological tortuosity, hypo- and aplasias extracerebral vessels on current of a multiple sclerosis. - The Manuscript.**

The Dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.01.15 - nervous diseases. - «Institute of a Neurology, Psychiatry and Narcology Academy Medical Sciences of Ukraine», Kharkov, 2009.

The Dissertation is devoted to studying of influence of dysplasias extracerebral vessels on a cerebral hemodynamic and current of a multiple sclerosis (MS), development of effective diagnostic actions and optimization of approaches of medical tactics of patients MS. For the first time it is shown, that 63,64% of patients MS have a pathology extra- and intracerebral vessels in the form of a pathological tortuosity, hypo- and aplasias, and also their combinations. For the first time it is taped, that at patients MS hemodynamic disturbances in the form of a vasomotor spasm, hyperperfusions of carotid pool, a venous overload which are more expressed at patients with a pathology extra- and intracerebral vessels develop. It is proved, that at the patients having a pathology of vessels on 41% is more often develops polysymptoms a debut of disease, and gravity of disease on 20,6% above, than at patients not having the given pathology. For the first time it is shown, that patients with dysplasias extra- and intracerebral vessels on 12% have primary-progressing and on 15% a secondary-progressing current of disease is more often. For the first time it is shown, that at patients having a pathology extra- and intracerebral vessels most often the centers of a demyelinization are localized in the departments of a brain receiving blood supply from system of an internal carotid that corresponds to results ultrasonic triplex scanning which have taped the most significant hemodynamic disturbances in carotid pool. Clinical efficiency of treatment of patients MS pentoxifylline is proved.

**Key words:** multiple sclerosis, pathology extra- and intracerebral vessels, cerebral hemodynamic, pentoxifylline

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВБС- вертебробазилярна система

ВСА – внутрішня сонна артерія

## ВЯВ – внутрішня яремна вена

ЗМА – задня мозкова артерія

ЗСА - загальна сонна артерія

ЗСА – задня сполучна артерія

ІЛ – інтерлейкін

КІС – клінічно ізольований синдром

КТС – кольорове триплексне сканування

МАГ – магістральні артерії голови

МРА – магнітно-резонансна ангіографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НбА – надблокова артерія

ОА – основна артерія

ПВС – хребетне венозне сплетення

ПЗ – патологічна звивитість

ПМА – передня мозкова артерія

РС – розсіяний склероз

СМА – середня мозкова артерія

УЗДГ – ультразвукова допплерографія

ФНП-б – фактор некрозу пухлини альфа

ХА – хребетна артерія

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦНС – центральна нервова система

ЦСР – цереброспинальна рідина

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>