

DOI: 10.26693/jmbs05.04.173

УДК 616.831- 005-002.2:615.814.1

Мащенко С. С.¹, Стоянов О. М.¹, Дарій В. І.²,
Калашніков В. Й.³, Грищенко Г. В.⁴, Скоробреха В. З.¹

МОЖЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ДИСФУНКЦІЙ З ВЕГЕТАТИВНИМ СУПРОВОДОМ В УМОВАХ ІШЕМІЇ МОЗКУ

¹Одеський національний медичний університет, Україна

²Запорізький державний медичний університет, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

⁴Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

ggryshchenko@chmnu.edu.ua

Вестибулярні дисфункції – поширений синдром ішемічного ушкодження мозку, який протікає з вираженим вегетативним супроводом.

Обстежено 82 пацієнта з вестибулярними дисфункціями ішемічного ґенезу. Виявлено основні пускові і супроводжуючі вестибулярні дисфункції механізми церебральних ангіодистоній на тлі дегенеративних змін в шийному відділі хребта. Перш за все це запаморочення (100,0%) з вегетативними, емоційними, судинними, больовими явищами. Показники стато-локомоторики корелювали зі ступенем ішемії головного мозку. Зі збільшенням його ішемічного пошкодження підвищувалися інтегральні показники атаксії. Виявлено переважання вагальної спрямованості вегетативного тону (52,4%), патологічні значення реактивності (84,1%) та забезпечення вегетативної діяльності (86,6%). Депресія зареєстрована у 58,8% випадків, тривожність – у 30,5%, при дисгормонозі у жінок ці симптоми зустрічалися значно частіше (71,1%). Прояви шийного остеохондрозу були у всіх пацієнтів, переважно в сегментах С4-С5. За даними ультразвукової доплерографії був характерний ангіоспазм церебральних судин, особливо на тлі симпатикотонії.

Експериментальні дослідження виявили наявність неврологічного дефіциту, рухових, координаторних розладів після оклюзії хребетних артерій у щурів. Проведено тестування лікарських засобів (тебокан, мексикор, семакс), в т.ч. комплексне їх використання, при якому всі показники поведінкової, координаторної, неврологічної активності відновлювалися протягом терміну експерименту, та істотно перевищували відповідні, які зареєстровані при роздільному використанні кожного компонента запропонованої схеми фармакотерапії. Ці обставини послужили основою клінічного використання

розробленої схеми електрофармакологічного комплексу корекції вестибулярних дисфункцій (Патент України № 119831), який апробований у 62 пацієнтів. Доведено його ефективність в порівнянні з контролем.

Ключові слова: ішемія мозку, дегенеративно-дистрофічні пошкодження, шийний остеохондроз, вегетативна система, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота проведена у рамках НДР ОНМедУ «Клініко-патологічні особливості, оптимізація діагностики та лікування вестибулярних дисфункцій», № державної реєстрації 0115U006651.

Вступ. Цереброваскулярна патологія (ЦВП) має високу медичну та соціальну значимість, є провідною причиною смертності, інвалідизації, зниження якості життя пацієнтів. Особливий інтерес в цьому аспекті набуває хронічна ішемія мозку (ХІМ). Вона відображена в МКХ 10, і є найбільш поширеною патологією серед осіб працездатного віку, при цьому необхідно враховувати неухильне її прогресування, що призводить до декомпенсації, розвитку ішемічних інсультів. Вивчення такого роду патології, особливо на ранніх стадіях розвитку (компенсації), а також субкомпенсації представляє особливий інтерес для своєчасної діагностики та адекватної корекції як факторів ризику розвитку інсультів, так і провідних симптомів ХІМ [1-4].

Вестибулярні дисфункції (ВД) та їх найбільш яскравий прояв – запаморочення – відчуває 20% населення [5]. Відомо, що запаморочення – провідний синдром як мінімум 80 захворювань, які відносяться до компетенції різних лікарських спеціальностей, тобто його можна розглядати як мультидисциплінарну проблему [6, 7].

ВД – найбільш поширений синдром при гострій та хронічній ішемії мозку, і перш за все з вертебрально-базиллярною локалізацією. Існує велике різноманіття причин запаморочення або їх поєднань, пов'язаних з віковими змінами сенсорної системи, зниженням компенсаторних можливостей центральних механізмів рівноваги, судинно-мозковою недостатністю з переважним ураженням вертебрально-базиллярного басейну (ВББ), проблемами цервікального походження [8-10]. Такі обставини значно ускладнюють діагностику та диференційну діагностику запаморочень в цілому, що відбивається на неадекватних підходах до терапії, профілактики і т. д.

Мета роботи – клініко-експериментальне обґрунтування комплексної терапії ВД при вегетативних, судинних дісгеміях на тлі дегенеративних змін в шийному відділі хребта

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 82 пацієнта з ВД на тлі ХІМ в компенсованої та субкомпенсованої стадіях (42,7% чоловіків; 57,3% жінок), вік від 18 до 55 років, середній вік склав $38,0 \pm 1,5$ років. Пацієнти знаходились на лікуванні в Одеській клінічній лікарні на залізничному транспорті, та були розділені на основну ($n = 62$) і контрольну ($n = 20$) групи. У всіх пацієнтів виявлено вегетативні розлади та обстежено стан вегетативної нервової системи (ВНС) згідно опитувальника та тестування розроблених А. М. Вейном та ін. [11]. Для об'єктивізації статички та рівноваги розроблено оригінальний електроконтактний пристрій для оцінки атаксії [12, 13] з обчисленням інтегративного індексу атаксії (ІІА). Емоційні нашарування обстежені за допомогою шпитальної шкали тривоги та депресії [14], когнітивна сфера – тестом А. Р. Лурія [12]. Дослідження церебральної гемодинаміки – ультразвуковою доплерографією (УЗДГ) з визначенням лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) та індексу резистентності судин Пурцелота (RI) [15], а також застосовані нейровізуалізація та рентгєнівські методи.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

В експериментальному блоці роботи ішемічне пошкодження мозку було проведено 50 щурам згідно розробленої моделі [16-19] за умов хронічного експерименту із дотриманням етичних норм

(Directive 86/609/EEC), положень Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013).

Після білатеральної перев'язки капроною ниткою хребетних артерій (ХА) в умовах ефірного рауш-наркозу [20-21] щурам 1-5 груп щоденно одноразово на протязі 14 діб вводили: 1 групі ($n = 10$) Тебокан 60 мг/кг (ТБК – екстракт EGb 761, Др. Вільмар-Швабе ГмБХ і Ко), 2 групі ($n = 10$) – етилметилгідроксипірідину сукцинат 80 мг/кг (ЕГС – Мексикор, АТ "Лекхім-Харків"), 3 групі ($n = 10$) – інтраназально нейропептид Семакс (СМК) 0,1 мг/кг, 4 групі ($n = 10$) – здійснювали сумісне введення ТБК, ЕГС та СМК, 5 групі ніяке лікування не проводилося, у 6 групі ($n = 10$) були контрольні та інтактні щури без перев'язки ХА.

Отримані дані обчислювалися статистично [22-23].

Результати дослідження та їх обговорення. Запаморочення як ведучий симптом було зареєстровано в 100,0% випадків, в 52,4% воно було не системним, а в 47,6% – системним, створювалося фізичним навантаженням (25,6%), рухами голови (39,0%), ортостатичними змінами (14,6%), коливанням (заввичай підвищенням) артеріального тиску (9,8%).

Виявлено основні симптоми запуску супутніх патологічних механізмів вестибулопатії. Головні болі (75,0%) в патогенезі мали судинний і/або вегетативний компоненти: вазомоторні (24,2%), ішемічно-гіпоксичні (48,3%), венозні (27,4%) цефалгії. Локалізація: дифузна (40,3%), в потиличній (33,9%), тім'яній (14,5%), лобовій (11,3%) ділянках.

Алгічний синдром проявлявся болями в шії (68,2%), переважно в процесі рухів, м'язовою слабкістю (58,5%), в т.ч. з ірадіацією в плече і відповідну руку (37,5%); болями в спині (56,1%); кардіалгіями (37,8%) та іншими больовими явищами. Напряга м'язів плечового пояса і шії мала рефлекторно-тонічний або генералізований характер у 48,8% випадках з виразним вегетативним супроводом та ангіоспазмом поверхневих, локальних і магістральних судин.

Також найбільш значущими симптомами були підвищення артеріального тиску (59,7%), шум в голові (39,0%), зниження слуху (30,5%), ортостатична гіпотензія (18,3%). У ряді випадків – астенія (42,7%), емоційна лабільність (58,5%), що було розцінено як прояви псевдоневрастенічного синдрому, який характерний для ХІМ, а також когнітивні розлади (70,7%) і диссомнії (39,0%).

В об'єктивному дослідженні вестибулопостуральної провідності [24] переважали помірні

вестибулярні порушення в позі Ромберга у вигляді нестійкості, похитування (68,3%). Встановлено – дрібнорозмашистий ністагм, а також ністагмоїдні рухи без видимих у момент дослідження ВД. Проведення екстравазальної компресії часто викликало їх провокацію.

Виявлено вестибуло-атактичні порушення легкого або середнього ступеня тяжкості [25]. Середні значення ІІА при ХІМ були підвищені в порівнянні з функціональними проявами ($2,3 \pm 0,13$ відн. од ($P < 0,05$) по відношенню до здорових суб'єктів – $1,8 \pm 0,09$ відн. од. Зі збільшенням ішемічного пошкодження мозку (в компенсованій стадії ХІМ – $2,6 \pm 0,11$ відн. од, в субкомпенсованій – $3,5 \pm 1,12$ відн. од ($p < 0,05$)). В той час як високі показники ІІА супроводжували наявність ваготонії ($3,0 \pm 0,62$ відн. од проти $2,3 \pm 0,09$ відн. од з ейтонією ($P < 0,05$)).

При дослідженні вегетативного портрета пацієнтів автономні характеристики були патологічними (96,3%), вегетативний тонус (ВТ) зміщений в сторону вагальної спрямованості (52,4%), патологічна вегетативна реактивність (ВР) у 84,1% пацієнтів в основному мала значення недостатності (52,4%), яка наростала в міру збільшення ішемічних ушкоджень мозку. Зміни вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД) в 86,6% випадків виявлялися надмірністю (39,0%) або недостатністю (47,6%). При наявності ХІМ остання значно наростала (до 96,9%, $P < 0,01$). Аналогічна тенденція виникала при наявності менопаузального синдрому (до 61,5%, $P < 0,05$), при цьому ВЗД завжди було патологічним.

Клінічно значуща депресія була зареєстрована у 58,8% випадків, причому 80,8% – становили жінки ($P < 0,05$), при наявності менопаузального синдрому вона сягала 96,1% ($P < 0,05$). При ваготонії ці показники склали 100,0% у чоловіків, і 60,5% у жінок. Тривожність відзначалася у 30,5% без гендерних відмінностей, проте вона частіше виявлялася на компенсованій стадії ХІМ, а також виникала у більш молодих (на $6,7 \pm 1,2$ роки) в порівнянні з депресивними епізодами. При дисгормонозі це зустрічалось значно частіше (71,1%), з переважанням симпатикотонічного фону (52,0%).

Що стосується когнітивних порушень, простежена явна тенденція до зниження продуктивності тесту на запам'ятовування слів в залежності від ступеня пошкодження ЦНС.

Прояви шийного остеохондрозу діагностовано у всіх пацієнтів. Нестабільність шийного відділу хребта відзначалася в половині випадків обстежених пацієнтів, частіше в сегментах С₄-С₅ (78,0%, $P < 0,05$), рідше – С₃-С₄ і С₅-С₆. Унковертебральний артроз – в 42,6% досліджень.

При УЗДГ R1 в ХА перевищував нормативні значення в напрямку ангіоспазму, при наявності

функціональних порушень середній R1 інтерпретувався як дистонічний, а в разі ХІМ відзначався стійкий церебральний ангіоспазм, особливо на тлі симпатикотонії (до $0,73 \pm 0,09$ од, $p < 0,05$), у випадках ейтонії ці показники знижувалися ($0,53 \pm 0,08$ од), а при ваготонії вони досягали мінімальних значень ($0,46 \pm 0,08$ од, $P < 0,05$). ЛШК була знижена при ХІМ (в компенсованій стадії до $32,7 \pm 2,77$ см/с, праворуч, $32,6 \pm 3,01$ см/с зліва; в субкомпенсованій стадії – $29,2 \pm 3,1$ см/с, праворуч, $29,4 \pm 3,12$ см/с зліва) у випадках функціональних порушень тонус судин знаходився в межах нормального діапазону розподілу ($37,6 \pm 4,87$ см/с праворуч), $37,8 \pm 4,43$ см/с зліва), в окремих випадках – із значним розкидом, який характерний для судинної дистонії (від 29 до 44 см/с). Щодо вегетативних характеристик: максимум ЛШК – при симпатикотонії ($39,1 \pm 3,23$ см/с праворуч, $39,2 \pm 3,71$ см/с зліва); мінімальне значення – в басейні ХА було зареєстровано при ваготонії ($33,7 \pm 2,54$ см/с, $33,6 \pm 2,99$ см/с зліва).

У той же час в умовах активації симпатичних впливів при вегетативних дисфункціях і компенсованій стадії ХІМ виявлено ангіоспастичні явища.

Проведено низку експериментальних дослідів, спрямованих на визначення спектру порушень, які виникають за умов ХІМ, що розвиваються при обмеженні кровопостачання по ХА. А також тестування ефективності запропонованої фармакологічної корекції виявлених порушень у щурів.

Протягом всього часу експерименту контрольна група показувала адекватну моторну і поведінкову активність, відповідну переважній більшості здорових тварин в стандартних умовах (в тесті "відкрите поле" перетинали не менше 23 квадратів, вертикальна активність як компонент орієнтованої поведінки складала 5-7 стійок, середня кількість заглядань в отвір підлоги коливалися в межах 3-х, пересічених центральних квадратів складала близько 4).

Тварини з експериментальною ішемією ВББ в процесі дослідження в тесті "відкрите поле" показали значно гірші значення в порівнянні з контрольною групою ($P < 0,001$). За кількістю пересічених квадратів ці показники на першому тижні досвіду в контрольній групі у порівнянні з оперованими тваринами без подальшої терапії перевищували останні в 6,7 раз ($P < 0,05$); при повторенні експерименту на 14 і 21 дні ця різниця істотно не змінилася, і складала відповідно 5,0 і 4,8 рази, що також є достовірною ($P < 0,05$) між групами. Аналогічні валідні тенденції були виявлені в тестах на реєстрацію числа пересічених центральних квадратів, вертикальних стійок, заглядань в отвори підлоги. Природно, що згідно загальнобіологічних законів, які включають в себе компенсацію, адаптацію, регенерацію та інші процеси, ці співвідношення були

максимальними в перший тиждень експерименту (відповідно в 17,3; 20,6; 16,8 разів) з вирівнюванням до 21 діб дослідження (в 9,4; 6,2; 6,5 раз), $P < 0,05$. Проте патологічне зниження рухової активності є провідним, і зберігається ($P < 0,05$).

При вивченні даних експерименту в групі 4 (із застосуванням комплексної терапії) всі перераховані вище показники моторної активності тварин мали достовірну позитивну динаміку стосовно інших експериментальних груп, а також меншу різницю в порівнянні з інтактною групою тварин. А саме, за чотири показники тесту "відкрите поле" на першому тижні: в 5,8; 5,7; 4,9; 4,9 раз. Після закінчення експерименту до 21 дня різниця цих показників значно скоротилася ($P < 0,05$) в 2,1; 2,5; 2,1; 1,4 рази. У віддаленому періоді тривала нормалізація середніх показників рухової активності тварин, що наближаються до контролю.

Аналізуючи ефективність запропонованої монотерапії по групах щурів, які вживали ТБК (Група 1), ЕГС (Група 2), СМК (Група 3), найбільш значущим в плані нормалізації статусу ЦНС, а також швидкості відновлення функцій було використання ЕГС у 2 групі. Незважаючи на це, в порівнянні з комплексною терапією всіх трьох перерахованих вище лікарських засобів, в групі 4 ці показники були достовірно краще ($P < 0,05$). З огляду на ці обставини, були порівняні дані тесту "відкрите поле" між групами 2 і 4. Отримані результати по вивченні експериментальним блоком тесту "відкрите поле" цих груп по закінченню першого тижня: за кількістю пересічених квадратів – не мали різниці, в інших блоках – в 1,5; 1,4; 1,5 рази ($P < 0,05$) на користь групи 4.

Після закінчення тритижневого терміну експерименту, дані моторної активності 2 і 4 груп були значні ($P < 0,05$) в порівнянні з іншими групами ішемізованих тварин. Однак в групі 4 комплексна терапія була ефективнішою в 1,3; 1,5; 1,3; 2,1 рази ($P < 0,05$).

Функціональну активність мозку оцінювали за наявністю неврологічного дефіциту і поведінкових реакцій через 1 добу після моделювання ішемії в ВББ. При цьому в першому експериментальному блоці визначалися млявість і повільність рухів у всіх групах щурів, які перенесли білатеральну оклюзію ХА. В контролі патологічна поведінка не визначалася.

Неврологічний дефіцит мав найбільшу різницю в 5 групі нелікованих тварин ($P < 0,05$), де на 7 і 14 добу кількість щурів з патологічною руховою активністю склала 9 тварин (90,0%), в відстроченому періоді цей показник знизився до 70,0%.

У порівнянні з вищевказаною групою, максимальні позитивні зміни в моторній активності заре-

єстровані в 4 групі. На 7 добу неврологічний дефіцит зберігався у 8, на 14 – у 6, через місяць – у 5 (50,0%) тварин. В останньому досліді кількість успішно реабілітованих щурів була вище в порівнянні з групами, які одержували монотерапію ($P < 0,05$).

У наступному блоці дослідження неврологічного дефіциту визначалася слабкість кінцівок, яка в першу добу зафіксована в 98,0% спостережень. При цьому, в групі 5 через місяць спостережень такі порушення реєстрували у 80,0% щурів.

У випадках застосування ЕГС як монотерапії кількість тварин з неврологічним дефіцитом до кінця місяця зменшилася до 40,0%, що, по видимому, вказує на адекватність запропонованого лікування ($P < 0,05$). Однак максимальна ефективність такого роду змін визначалася в групі 4, де використовувалася комплексна терапія, при цьому слабкість кінцівок зареєстрована лише у 30,0% тварин, що в 2,7 рази перевищує показники групи тварин без терапії ($P < 0,05$), і максимально наближається до контролю.

У 96,0% оперованих тварин спостерігалися елементи маневрих рухів. При цьому резистентна динаміка такого моторного стану була зареєстрована в 5 групі (на 12,2%). У групах монотерапії максимальні зміни визначалися при використанні ЕГС – на 45,5% ($P < 0,05$). Однак найбільша позитивна динаміка відзначена в 4 групі, де патологічна моторика збереглася у 40,0% щурів, що в два рази перевищувало показники ішемізованих щурів 5 групи без терапії ($P < 0,05$).

Парез кінцівок діагностовано у 14 (28,0%) від усіх оперованих тварин. В 1 групі такого роду симптоматика збереглася протягом усього експерименту. У 5 групі, після деякого поліпшення, через 2 тижні неврологічний дефіцит досяг вихідних значень. У 2 групі симптоми центрального парезу регресували на 14 день в 50,0% випадків. У 3 групі – в 33,3% спостережень. У той же час запропоноване комплексне лікування в 4 групі дозволило протягом місяця відновити рухову активність в кінцівках у всіх спостереженнях ($P < 0,05$).

При оцінці рівноваги та координації тварин на ротароді, через добу на стрижні в усіх групах утримувалося 4 щури (8,0%), що було менше, ніж в контролі (100,0%), $P < 0,01$. При цьому мінімальні показники на всіх тимчасових (тижневих) етапах дослідження були в групі без лікування, де кількість щурів, що утримувались, послідовно з 14 дня збільшилася на 10,0%, в кінці дослідження – на 30,0%.

У групах монотерапії динаміка значень була вище: в 1 групі – до 40,0%, у 2 групі – 50,0%, в 3 групі – 40,0%.

Найбільш ефективним виявилось комплексне лікування судинних порушень ЦНС в ВББ (група 4).

Відновлення локомоторики випереджало всі інші групи досліджених тварин на 10,0-20,0% на кожному тижневому етапі експерименту. На 21 день в 4 групі утримувалося на обертовому валу 70,0% досліджуваних тварин ($P < 0,05$).

Таким чином, щури після оклюзії ХА та відтворення ХІМ демонстрували гіпокінезію, гіпотонію, нездатність координувати м'язову активність і виражений неврологічний дефіцит.

Після спільного введення ТБК, ЕГС, СМК всі досліджувані показники поведінкової, м'язової, координаторної і неврологічної активності відновлювалися протягом від II до III тижнів дослідження.

Зазначені ефекти комплексного патогенетичного лікування тривали до кінця дослідження, та істотно перевищували відповідні, які відзначалися в результаті роздільного застосування кожного з компонентів запропонованої схеми фармакокорекції.

Отримані експериментальні дані стали основою для подальших клінічних обстежень хворих ХІМ з введенням розробленої схеми комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції ВД.

Наші попередні роботи вказують, що електрофармакотерапія з впливом на рефлексогенні зони посилює її ефективність.

Основна група пацієнтів отримала розроблений і впроваджений оригінальний метод лікування ВД при хронічній ішемії ВББ – «Спосіб лікування церебральної ангіодистонії з ВД у пацієнтів з шийним остеохондрозом» – Патент України на винахід № 119831 – Бюл. № 1, 12.08.2019), в якій застосовувалася вертикалізована вестибулоадаптаційна терапія на тлі виконання вправ з фіксацією погляду; протягом місяця хворі отримували гамалате В6 1-2 таб./три рази на день, тебокан 1 таб./два рази в день, а також інтраназальний електрофорез 0,1% розчину семаксу з анода, 10-12 процедур/1 раз в день. Контрольна група одержувала традиційну терапію ($n = 20$).

Після проведеного лікування кількість випадків запаморочення зменшилася в 1,5 рази ($p < 0,05$), в тому числі системного – на 70,7%. Головні болі куповані в 2 рази ($P < 0,05$), або їх ефективність за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) знизилася до 2-3 балів, крім того, останні були тісно пов'язані зі зникненням запаморочення ($P < 0,05$). У той же час біль в шиї ліквідувався або знизився на 1-2 бали за даними ВАШ. Скарги на нестійкість при ходьбі зменшилися на 48,4%.

Знижувалася частота проявів та інтенсивність вегетативних дисфункцій ($P < 0,05$), атаксії, ортостатичної гіпотензії, синкопальних станів ($P < 0,05$), покращилися показники координатних тестів ($P < 0,05$), когнітивний дефіцит, нормалізувався сон і т. д.

Виражена «вегетотропність» запропонованої терапії підтверджена нормалізацією автономних як пароксизмальних (пре-, синкопальні стани, лабільність артеріального тиску, напади паніки та інші вегетативні кризові прояви), так і перманентних симптомів, емоційної нестабільності, метеотропних реакцій.

Частка людей з ейтонією (з 14,5% до 40,3%, $P < 0,05$) збільшилася, нормалізувалася ВР (в 2 рази – 25,8%, $P < 0,05$), а також ВОД (25, 8 %, $P < 0,05$).

Кількість випадків ністагму зменшилася (на 61,5%), в т.ч. периферійного і центрального – в 2 рази, або ж його частота і амплітуда значно знизилася ($P < 0,05$). Установчий ністагм повністю зник.

Зміни середніх значень ІІА в сторону його нормального розподілу були зареєстровані (від $2,7 \pm 0,3$ відн. од до $2,2 \pm 0,2$ відн. од, $P < 0,05$; у випадках ейтонії на тлі функціональних порушень середні значення ІІА наближались до значень здорових суб'єктів, і становили $1,9 \pm 0,2$ відн. од ($P < 0,05$). У той же час ваготонія підтримувала прояви ВД, і продовжувала процес одужання. При цьому середні значення ІІА досягали $2,6 \pm 0,12$ відн. од.

Значно підвищилася стабільність в вертикальному положенні у 59,2% пацієнтів ($P < 0,05$), однак на субкомпенсованій стадії ішемії в контрольній групі такі зміни не були значущими ($P > 0,05$).

Прояви депресивних і тривожних переживань припинилися у 43,7% ($P < 0,05$) і у 44,0% пацієнтів відповідно ($P < 0,05$). В основній групі – 1,9 ($P < 0,05$) і 2 рази ($P < 0,05$) відповідно.

Стан короточасної і довготривалої пам'яті покращився, при цьому максимальні показники були при функціональних вегетативних проявах ($P < 0,05$), а також в компенсованій стадії ХІМ. У першому поданні – в середньому $0,8 \pm 0,5$, у другому – $0,9 \pm 0,4$, в третьому – $0,9 \pm 0,7$, у відкладеному – $0,5 \pm 0,2$ слів. У контролі ці показники не перевищували двох десятків ($P > 0,05$). У відсутності ХІМ відтворення слів було максимальним; а в осіб з субкомпенсованою стадією ХІМ воно було мінімальним.

Спостерігалось значне поліпшення перфузії головного мозку за даними ЛШК (Vps) основної групи, це було особливо помітно при ХІМ ($P < 0,05$), а також у випадках нормотонії, що побічно вказує на симпатиколітичний ефект запропонованої терапії. Згідно R1, поліпшення його середніх значень залежало від ступеня ішемічного ушкодження головного мозку у випадках його компенсації ($P < 0,05$). Крім того, R1 не залежав від стану ВТ, проте отримані дані свідчать про те, що вегетативна регуляція істотно впливає на гемодинаміку мозкового кровообігу, контролює механізми його

гомеостазу, особливо в ВББ, де є велика кількість анатомічних і нейрогуморальних утворень. Таким чином, можна констатувати гармонізуючі і симпатиколітичні ефекти пропонованої терапії з впливом на основні патогенетичні механізми досліджуваної вестибулярної і вегето-судинної патології.

Таким чином, на підставі проведеної роботи підтверджено необхідність подальших досліджень з удосконалення діагностики ХІМ [1, 3, 8], пов'язаних з нею ВД [5], вивчення факторів ризику [6, 8], а також коморбідних симптомів і синдромів [7].

Уточнено важливість вегетативних дисфункцій, в т. ч. цефалгій, ангіодистоній, ортостатичних феноменів щодо запуску і підтримки запаморочень, наявності патологічних характеристик ВНС, які посилюють прояви ішемії, а також ВД.

Відомі веретброгенні патогенетичні механізми ВД [6]. В даних спостереженнях переважають явища шийного остеохондрозу, які також відображаються на вазомоториці та церебральній гемодинаміці, що підтверджується рефлекторним спазмом судин мозку, особливо на тлі симпатичної спрямованості ВТ, а також показників ЛШК і RI УЗДГ.

Крім того, отримані дані вказують, що необхідно враховувати стан психоемоційної сфери, а також когнітивних розладів, які можуть порушувати стато-локомоторне функціонування організму. Таким чином, в патогенетичній терапії ВГ необхідно враховувати широкий спектр порушень функціонування ЦНС, ВНС різних рівнів, а також вищої нервової діяльності.

Проведені експериментальні дослідження дозволили здійснити підбір низки медикаментозних засобів ноотропної, судинної, адаптогенної, метаболічної дії в моделі ішемічного ушкодження ВББ у щурів, що відображає основні зміни, які зустрічаються при ВД.

Зареєстровані позитивні ефекти лікування у всіх груп тварин, яким застосовували препарати ТБК, ЕГС, СМК порівняно з контролем. При цьому максимальний позитивний результат отримано в результаті комплексного спільного їх використання.

На підставі експериментального тестування, а також власного досвіду дослідження, розроблений і впроваджений «Спосіб лікування церебральних ангіодистоній з вегетативними дисфункціями при хронічній ішемії мозку».

Доведено доцільність і ефективність терапії ВД, судинних і вегетативних розладів із значним вегетостабілізуючим ефектом, позитивним впливом на стан периферійної та центральної ланок вестибулярного аналізатора, судинну недостатність з когнітивними порушеннями та емоційними нашаруваннями, нейровегетативні складові локомоторики та інші патогенетичні ланки цієї складної

системи порушень нервової системи, що в свою чергу покращує стан пацієнтів з ВД, а також якість їх життя.

Висновки

1. Виявлено основні клінічні прояви пускових і/або супутніх патологічних механізмів церебральних ангіодистоній на тлі дегенеративних змін в шийному відділі хребта. Перш за все, це запаморочення (100,0%) з вираженими вегетативними, судинними, больовими явищами, а також пов'язаними з ними симптомами.
2. Показники інтегративного стану стато-локомоторики корелювали зі ступенем ішемічного пошкодження ЦНС, а також зі станом супрасегментарного відділу ВНС, психоемоційної сфери та когнітивними розладами. Наявність дегенеративно-дистрофічних змін проявлялася у вигляді нестабільності шийних сегментів хребта, переважно на рівні С5-С4, з ангіоспастичними явищами в ХА на тлі симпатичного підвищення вегетативного тону.
3. Експериментальні дослідження виявили наявність вираженого неврологічного дефіциту, рухових, координаторних розладів в умовах ішемії мозку після оклюзії ХА у щурів. Проведено тестування запропонованих лікарських засобів (тебокан, мексикор, семакс), а також комплексне їх використання, при якому всі показники поведінкової, координаторної, неврологічної активності відновлювалися протягом терміну експерименту і істотно перевищували відповідні, які зареєстровані при роздільному використанні кожного компонента запропонованої схеми фармакотерапії. Ці обставини послужили основою клінічного використання розробленої схеми електрофармакологічного комплексу корекції ВД.
4. Розроблений «Спосіб лікування церебральної ангіодистонії з вестибулярної дисфункцією і когнітивними порушеннями у пацієнтів з шийним остеохондрозом» Патент України № 119831 з використанням вегетотропних, судинних засобів, інтраназального електрофрезу регуляторних пептидів, який дозволив зменшити або купірувати основні синдроми і симптоми, які є фундаментальними в патогенезі ВД.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про взаємозв'язок між розвитком ВД, вегето-судинних розладів та ішемії мозку в ВББ, можуть бути застосовані для вивчення нових патогенетичних механізмів при ангіодистонії церебральних судин різної етіології, а також служити патофізіологічною основою для розробки нових стратегій адекватної терапії даних клінічних порушень.

У фундаментальному аспекті отримані дані свідчать про можливість використання моделі ішемії головного мозку ВББ в подальших експериментальних та клінічних дослідженнях з тестуванням перспективних ліків та оцінки терапії.

References

1. Muratova T, Khramtsov D, Stoyanov A, Vorokhta Yu. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Medical News*. 2020; 2(299): 83-86.
2. Stoyanov AN, Pulyk AR, Khramczov DN, Kolesnik EA, Vastyanov RS, Borisenko OA. Vozmozhnosti reabilitacii postinsulnnykh kognitivnykh narushenij [Rehabilitation opportunities for post-stroke cognitive impairment]. *Ukrayinskij visnik psikhonevrologiyi*. 2017; 3(92): 108-10. [Russian]
3. Stoyanov AN, Mashhenko SS, Grishhenko GV, Lebed' EP. Degenerativno-destruktivnye izmeneniya shejnogo otdela pozvonochnika i ikh vliyaniya na vestibulyarnuyu i vegetativno-vaskulyarnuyu sistemy [Degenerative-destructive changes in the cervical spine and their effect on the vestibular and vegetative-vascular system]. In: *Materialy XIV mezinarodni vedecko-prakticka konference vedecky prumysl evropskeho kontinentu – 2018: 2018 Nov 22-30; Praha*. Praha; Publishing House «Education and Science»; 2018. 2018; 8: 33-8. [Russian]
4. Dobrovolskiy VV, Stoyanov OM, Mashchenko SS. Possibility of therapy of acute ischemic stroke by polyphenols of flavonoid group. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(1): 388-95. DOI: 10.5281/zenodo.2579346
5. Trinus KF, Klaussen K. Mizhnarodnij klinichnij protokol z priskinkovih porushen (zapamorochen) [International clinical protocol of vestibular disorders (dizziness)]. *Shidno-yevropejskij nevrologichnij zhurnal*. 2015; 4: 4-47. [Ukrainian]
6. Dubovskaya SS, Dubovskaya NS. Golovokruzhenie kak simptom nevrologicheskikh zabolevanij [Dizziness as a symptom of neurological diseases]. *Ostrye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2011; 1: 55-8. [Russian]
7. Tolmacheva VA. Prichiny golovokruzhenij [Causes of Dizziness]. *Nevrologiya, nejropsihologiya, psihosomatika*. 2010; 4. [Russian]
8. Muratova TM, Hramcov DM, Stoyanov OM, Babiyenko VV, Vorokhta YuM. Vpliv chinnikov dovkillya na rizik rozviku cerebrovaskulyarnoy patologiyi [Influence of environmental factors on the risk of developing cerebrovascular pathologies]. *Dosyagnennya biologiyi ta medicine*. 2019; 1: 36-41. [Russian]
9. Sokolov YuA, Pantuyuhov AP. Evolyuciya znanij o fiziologii vestibulyarnogo apparata i ekspertize statokineticeskoy ustojchivosti letnogo sostava [The evolution of knowledge about the physiology of the vestibular apparatus and the examination of the statokinetic stability of flight personnel]. *Voennaya medicina*. 2009; 4: 111-5. [Russian]
10. Soldatov IB, Susheva GP, Hrapko NS. *Vestibulyarnaya disfunkciya* [Vestibular dysfunction]. M; 1980. 288 s. [Russian]
11. Golubev VL, Vejn AM. *Vegetativnye rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie* [Autonomic disorders: clinic, diagnosis, treatment]. M: Izd-vo MIA; 2010. 640 s. [Russian]
12. Sbornik metodik i testov dlya issledovaniya vegetativnogo otdela nervnoj sistemy [Collection of methods and tests for the study of the autonomic nervous system]. Ed by YuL Kurako. In: *Posobie dlya uchebnoj raboty i nauchnyh issledovanij v oblasti nejrovegetologii*. 2-e izd, pererab i dop. Odessa: OGMU; 1999. 192 s. [Russian]
13. *Patent 10336 Ukraine*, МПК: А61В 5/11. Sposib ocinki ataksiyi [Method for evaluation of ataxia] / Kurako YuL, Volianskiy VYe, Stoyanov OM. (UA); opubl 25.12.1996. Byul № 4. [Ukrainian]
14. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-70.
15. Kirilyuk OM, Vaganov PD, Nesterovskaya AYU. Kriterii ocenki sostoyaniya VNS po dannym UZDG arterij golovnogo mozga [Criteria for assessing the state of the ANS according to ultrasound of brain arteries]. *Medicinskij nauchnij i uchebno-metodicheskij zhurn*. 2002; 9: 74-7. [Russian]
16. Duma SN. Lechenie golovokruzheniya u pozhilyh pacientov s hronicheskoj cerebrovaskulyarnoj patologiej [Dizziness treatment in elderly patients with chronic silver-vascular pathology]. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2018; 10(1): 23-7. [Russian]
17. Havinson VH, Ryzhak GA. Peptidnaya regulyaciya osnovnyh funkcij organizma [Peptide regulation of the basic functions of the body]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010; 6: 58-6. [Russian]. doi: 10.1039/9781782626602
18. Montes P, Ruiz-Sánchez E, Rojas C, Rojas P. Ginkgo biloba Extract 761: A Review of Basic Studies and Potential Clinical Use in Psychiatric Disorders. *CNS & Neurological Disorders. Drug Targets*. 2015; 14: 132-49. doi: 10.2174/1871527314666150202151440
19. Mironenko TV, Bakumenko IK. Virazhenist povedinkovih ta emocionalnih rozladiv pri hronichnoyi ishemiyi mozku v razi obmezheniya krovopostachannya po hrebtovim arteriyam za umov eksperimentu [The severity of behavioral and emotional disorders in chronic cerebral ischemia in case of limitation of blood supply to the vertebral arteries in the experiment]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 3(59): 220-5. [Ukrainian]
20. Alekseeva NS. Perifericheskie kohleovestibulyarnye sindromy, obuslovlennye vertebro-bazilyarnoj nedostatochnostyu (patogeneticheskie aspekty, klinicheskie harakteristiki, lechenie) [Peripheral cochleovestibular syndromes caused by vertebro-basilar insufficiency (pathogenetic aspects, clinical characteristics, treatment)]. *Yuzhno-ros med zhurn*. 2003; 4: 25. [Russian]
21. Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. *Neurosci Behav Physiol*. 1998; 28(4): 443-6.
22. Corder GW, Foreman DI. *Nonparametric Statistics: A Step-by-Step Approach*. Wiley; 2014. 288 p.
23. Gerasimov AN. *Medicinskaya statistika* [Medical statistics]. M: MIA; 2007. 480 p. [Russian]
24. Trinus KF, Klaussen K. Rukovodstvo po golovokruzheniyam i narusheniyam prostranstvennoj orientacii [Guide to Dizziness and Spatial Disorders]. *Neurootology Newsletter*. 2012; 9(1). Available from: <https://www.twirpx.com/file/941992/>

25. Stoyanov AN, Skorobreha VZ. *Kliniko-instrumentalnaya diagnostika giperkinezov* [Clinical and instrumental diagnosis of hyperkinesis]. Odessa: BMB; 2017. 84 s. [Russian]

УДК 616.831-005-002.2:615.814.1

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ С ВЕГЕТАТИВНЫМ СОПРОВОЖДЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ МОЗГА

Мащенко С. С., Стоянов А. Н., Дарий В. И.,

Калашников В. И., Грищенко Г. В., Скоробреха В. З.

Резюме. Вестибулярные дисфункции – распространенный синдром ишемического повреждения мозга, который протекает с выраженным вегетативным сопровождением.

Обследовано 82 пациента с вестибулярными дисфункциями ишемического генеза. Выявлены основные пусковые и сопровождающие вестибулярных дисфункций, механизмы церебральных ангиодистоний на фоне дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника. Прежде всего это головокружение (100,0%) с вегетативными, эмоциональными, сосудистыми, болевыми явлениями. Показатели статолокомоторики коррелировали со степенью ишемии головного мозга. С увеличением его ишемического повреждения повышались интегральные показатели атаксии. Выявлено преобладание вагальной направленности вегетативного тонуса (52,4%), патологические значения реактивности (84,1%) и обеспечение вегетативной деятельности (86,6%). Депрессия зарегистрирована в 58,8% случаев, тревожность – у 30,5%, при дисгормонозе у женщин встречалась значительно чаще (71,1%). Проявления шейного остеохондроза были у всех пациентов, преимущественно в сегментах С4-С5. По данным ультразвуковой доплерографии был характерен ангиоспазм церебральных сосудов, особенно на фоне симпатикотонии.

Экспериментальные исследования выявили наличие неврологического дефицита, двигательных, координаторных расстройств после окклюзии позвоночных артерий у крыс. Проведено тестирование лекарственных средств (тебокан, мексикор, семакс), в т.ч. комплексное их использование, при котором все показатели поведенческой, координаторной, неврологической активности восстанавливались в течение срока эксперимента и существенно превышали соответствующие, зарегистрированные при раздельном использовании каждого компонента предложенной схемы фармакотерапии. Эти обстоятельства послужили основой клинического использования разработанной схемы электрофармакологического комплекса коррекции вестибулярных дисфункций (Патент Украины № 119831), апробированный у 62 пациентов. Доказана его эффективность в сравнении с контролем.

Ключевые слова: ишемия мозга, дегенеративно-дистрофические повреждения, шейный остеохондроз, вегетативная система, лечение.

UDC 616.831-005-002.2: 615.814.1

Possibilities of Integrated Therapy of Vestibular Dysfunctions with Autonomic Accompaniment in Conditions of Brain Ischemia

Mashchenko S. S., Stoyanov A. N., Dariy V. I.,

Kalashnikov V. I., Gryshchenko G. V., Skorobreha V. Z.

Abstract. Vestibular dysfunction is a common syndrome of ischemic injury of the brain that occurs with severe autonomic accompaniment.

Material and methods. We examined 82 patients with vestibular disorders of ischemic genesis. The method used verticalized vestibular adaptation therapy on the background of performing exercises with fixing the gaze; within a month, patients received B6 Hamalate 1-2 tab. three times a day for Tebokan 1 tab. twice a day, as well as intranasal electrophoresis of 0.1% Semax solution from the anode, 10-12 procedures 1 time per day. The control group received conventional therapy (n = 20). Its effectiveness is proved in comparison with control.

Results and discussion. We identified key pad and accompanying vestibular dysfunction of the cerebral mechanisms of angiodystonia on the background of degenerative changes in the cervical spine. First of all, it was dizziness (100,0%) with autonomous, emotional, cardiovascular, pain phenomena. Indicators of stato-locomotoric correlated with the extent of cerebral ischemia. The integral characteristics of ataxia was increased together with increasing ischemic injury. The results showed the predominance of vague orientation of autonomous tone (52,4%), abnormal values of reactivity (84,1%) and sustaining activities (86,6%). Depression was in 58.8% of cases, anxiety was recorded in 30.5%, disharmonies was noted in women much more often (up 71.1%). Manifestations of cervical degenerative disc disease was in all patients, mainly in the segments of C4-C5. The ultrasonic dopplerography was characterized by vasospasm of cerebral vessels, especially on the background of sympatricotonia.

Experimental studies showed the presence of neurological deficit, motor and coordinators disorders after bilateral occlusion of the vertebral arteries in rats. We determined and rotary motor activity of animals in open field test, motor coordination, neurological deficit on the scale of the assessment of motor disorders. We also tried testing drugs (Tebokan, Mexico, Semax), including a comprehensive use to restore all the indicators of behavioral, coordinator, neurological activity during the period of the experiment. The comprehensive use of drugs was significantly higher than registered in the separate use of each component of the proposed scheme of pharmacotherapy.

Conclusion. Experimental data became the basis for further clinical examination of the patients with chronic brain ischemia with the introduction of the developed scheme of complex pathogenetically substantiated pharmacological correction of vestibular dysfunction (Patent of Ukraine No. 119831), which was tested in 62 patients.

Keywords: ischemia of the brain, degenerative-dystrophic diseases, spinal osteochondrosis, autonomic system, treatment.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 18.05.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування