

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
O.O. Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 2 (19)  
2011

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року  
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку  
наукових фахових видань України

Додаток до постанови президії ВАК України  
від 26 травня 2010 р. № 1-05/4

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2011

[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

# Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

---

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнецов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

---

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ  
імені О. О. Богомольця, Київ  
Протокол № 5-ВР від 12.03.2011 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

## Відповідальний секретар

О. М. Берник

## Літературний редактор

О. Г. Молдованова

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.  
Ум. друк. арк. 13,25  
Замовлення № 0211N  
Наклад – 2100 прим.  
Формат 60 × 84/8  
Папір крейдований, друк офсетний  
Підписано до друку 26.04.2011 р.

## Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а

## Телефони редакції

Тел.: (44) 465-30-83,  
278-46-69, 406-29-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

---

Відповідальність за добір та викладення фактів

у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами

---

© Український неврологічний журнал, 2011    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2011

Передплатний індекс 96474

[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)    [www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

**5 Фактор некрозу пухлини альфа як біомаркер тяжкості стану і прогнозування при герпесвірусній нейроінфекції з епілептичним синдромом**

Д.В. МАЛЬЦЕВ

*Tumor necrosis factor alpha as a biomarker of a severe status and prognosis at herpesvirus neuroinfection with epilepsy syndrome*  
D.V. MALTSEV

## ЛЕКЦІЇ

**19 Ураження нервової системи при СНІДі**

Л.І. СОКОЛОВА

*Nervous system impairment with AIDS*  
L.I. SOKOLOVA

## ОГЛЯДИ

**24 Стволовые нервные клетки головного мозга и иммунная система**

Н.І. ЛИСЯНИЙ

*Stem neural cells of brain and immune system*  
N.I. LISYANIY

**31 Сучасний підхід до лікування неврологічних виявів поперекового остеохондрозу**

Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА, В.І. МАРАМУХА, І.І. ХАРЧЕНКО, І.В. МАРАМУХА

*The modern approach to the treatment of neurological manifestations of lumbar osteochondrosis*  
N.M. BUCHAKCHIYSKA, V.I. MARAMUKHA, I.I. KHARCHENKO, I.V. MARAMUKHA

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**36 Інфаркти довгастого мозку: особливості неврологічної клініки та діагностики**

С.М. ВІНИЧУК, М.М. ПРОКОПІВ, К.В. АНТОНЕНКО, Н.С. ТУРЧИНА, Л.М. ТРЕПЕТ

*Medullar infarcts: peculiarities of neurological picture and diagnostics*  
S.M. VINYCHUK, M.M. PROKOPIV, K.V. ANTONENKO, N.S. TURCHINA, L.M. TREPET

**48 Эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической энцефалопатией**

Т.М. МЕЛЬНИК

*Endothelial dysfunction at the patients with diabetic encephalopathy*  
T.M. MELNYK

**53 Показатели личностной и реактивной тревожности у пациентов среднего возраста с хронической ишемией мозга при артериальной гипертензии**

Е.В. ТКАЧЕНКО, Т.Д. ГУБЕЛАДЗЕ

*Peculiarities of trait and reactive anxiety in middle-aged patients with chronic cerebral ischemia in arterial hypertension*  
E.V. TKACHENKO, T.D. GUBELADZE

**57 Взаємозв'язок поліморфізму гена аполіпопротеїну Е з когнітивними порушеннями у пацієнтів з легкими черепно-мозковими травмами**

А.В. МУРАВСЬКИЙ, С.М. НОВІКОВА, І.М. ПИЩЕЛЬ

*Interrelation between apolipoprotein E polymorphism and cognitive impairments in patients with mild traumatic brain injuries*  
A.V. MURAVSKY, S.M. NOVIKOVA, I.M. PYSHEL

**62 Поширеність мігрені в Сумській області**

О.Є. ДУБЕНКО, Д.Д. СОТНИКОВ, В.В. ДЖЕПА

*Prevalence of migraine in Sumy region*  
O.Ye. DUBENKO, D.D. SOTNIKOV, V.V. DJEPA

**67 Застосування нормобаричної гіпокситерапії у дітей з церебральним паралічем**

О.В. НАЗАР

*Application of the normobaric hypoxic therapy in children with cerebral palsy*  
O.V. NAZAR

**73 Результати хірургічного лікування спастичності та невропатичного больового синдрому у хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку**

В.І. ЦИМБАЛЮК, Ю.Я. ЯМІНСЬКИЙ

*Surgical treatment of spasticity and neuropathic pain syndrome in patients with consequences of cervical spine injury*  
V.I. TSYMBALIUK, Yu.Ya. YAMINSKY

**ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**

**80 Токсоплазмозний енцефалит у ВІЧ-інфіцированих пацієнтів в неврологічній практиці**

В.С. ГОЙДЫК, Н.А. ГУМЕНЮК, А.І. ГОЖЕНКО

*Toxoplasmosis encephalitis at a HIV-infected patients in neurologic practice*  
V.S. GOYDYK, N.A. GUMENIUK, A.I. GOZHENKO

**86 Клинико-биохимические показатели и возможность их коррекции у больных фармакорезистентной эпилепсией**

Е.В. ЛЕКОНЦЕВА

*Clinical and biochemical parameters and the possibility of their correction in patients with pharmaco-resistant epilepsy*  
Ye.V. LEKOMTSEVA

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ**

**90 Застосування препарату Актовегін у комплексному лікуванні хворих з неврогенними офтальмопатіями**

В.М. ЖДАНОВА

*The application of Actovegin in complex treatment of the patients with neurogenic ophthalmopathy*  
V.M. ZHDANOVA

**95 Опыт применения нейропротекторной терапии в комплексном анестезиологическом пособии при проведении операций у больных детским церебральным параличом**

В.Н. КОСТЫРКО, С.В. ВЛАСЕНКО, В.І. БИЛЬЦУК

*Experience of the neuroprotective therapy application in complex anesthesiology during surgery for patients with children cerebral palsy*  
V.N. KOSTYRKO, S.V. VLASENKO, V.I. BYLSCHUK

**СТОРІНКИ ІСТОРІЇ**

**99 30 років кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця**

*30 years of neurosurgery department of National Medical University named after O.O. Bogomolets*

**104 Володимир Васильович Селецький (1868—1955)**

*Volodymyr Vasil'ovych Seletskiy (1868-1955)*

**ЗАСІДАННЯ НАУКОВИХ ТОВАРИСТВ**

**106 Засідання Науково-практичного товариства неврологів Києва**

*Session of scientific and practical association of Kyiv neurologists*

**ПРИВІТАННЯ**

**108 К 70-летию Станислава Константиновича Евтушенко**

*To Stanislav Konstantinovich Yevtushenko 70<sup>th</sup> anniversary*

**110 До 70-річчя Георгія Миколайовича Дранніка**

*To Georgiy Mykolayovych Drannik 70<sup>th</sup> anniversary*

**112 До уваги передплатників**

**114 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Д.В. МАЛЬЦЕВ

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

## Фактор некрозу пухлини альфа як біомаркер тяжкості стану і прогнозування при герпесвірусній нейроінфекції з епілептичним синдромом

**Мета** — оцінити можливість використання фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) як інформативного біомаркера тяжкості стану і прогнозування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневим епілептичним синдромом.

**Матеріали і методи.** До досліджуваної групи увійшли 43 пацієнти віком від 16 до 60 років з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією та епілептичним синдромом, до контрольної — 20 пацієнтів аналогічного віку з епілепсією, не пов'язаною з герпесвірусною нейроінфекцією. Концентрацію ФНП- $\alpha$  в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (реагенти «Вектор-Бест», РФ; норма — 0—50 пг/мл).

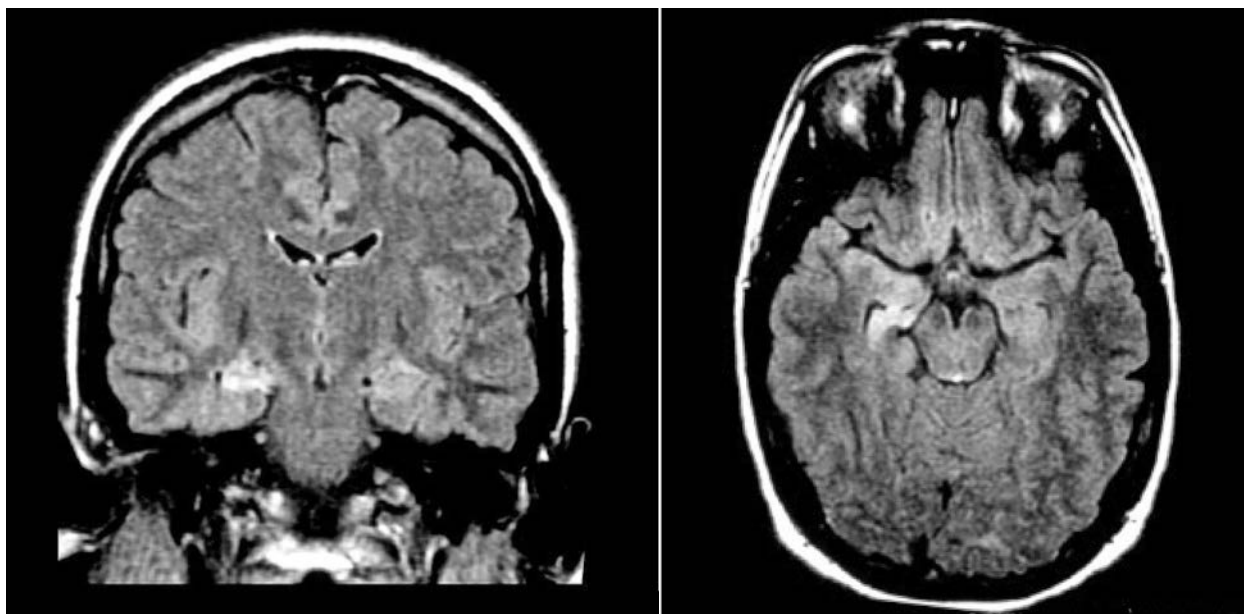
**Результати.** У пацієнтів досліджуваної групи відзначено високу концентрацію ФНП- $\alpha$  у сироватці крові —  $(288 \pm 44,7)$  пг/мл, яка була вірогідно вищою, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Рівень сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$  понад 100 пг/мл корелює з тяжким загальним станом хворого, виразнішим епілептичним синдромом, тривалішим анамнезом захворювання, глибоким органічним ураженням головного мозку, низькою чутливістю до протисудомних і протівірусних препаратів та несприятливим прогнозом.

**Висновки.** У пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією у вигляді епілептичного синдрому має місце синдром системної запальної відповіді, що впливає на тяжкість стану хворого і може бути об'єктом терапевтичних втручань. ФНП- $\alpha$  можна використовувати як інформативний біомаркер для об'єктивної оцінки тяжкості стану і обґрунтованого прогнозування подальшого перебігу хвороби у пацієнтів з вірус-індукованою скроневою епілепсією.

**Ключові слова:** фактор некрозу пухлини альфа, герпесвіруси, скронева епілепсія, біомаркер.

Впровадження в клінічну практику методики об'єктивної оцінки тяжкості стану пацієнта та обґрунтованого прогнозування подальшого перебігу захворювання за допомогою біомаркерів дало змогу суттєво поліпшити якість надання медичних послуг пацієнтам з деякими тяжкими нейродегенеративними захворюваннями. Рада з медичних досліджень Об'єднаного Королівства (UK Medical Research Council) дала таке визначення терміна «біомаркер»: об'єктивний показник, який слугує індикатором нормальних біологічних процесів, патологічних процесів або ефектів лікарських засобів при лікувальних втручаннях [60]. Останнім часом завдяки біохімічному аналізу сироватки крові і ліквору, а також застосуванню мето-

дів нейровізуалізації та нейрофізіологічних досліджень вдалося виявити низку біомаркерів, які мають діагностичну чутливість щодо прогресування нейродегенеративних захворювань, що поліпшило існуючі алгоритми діагностики і виявило нові мішені для впливу лікарських засобів. Зокрема, визначення концентрації  $\beta$ -амілоїду і фосфорильованих  $\tau$ -протеїнів у сироватці крові і спинномозковій рідині застосовують для верифікації діагнозу, оцінки тяжкості нейродегенеративного процесу та раціонального прогнозування при хворобі Альцгеймера [6]. При боковому аміотрофічному склерозі з аналогічною метою запропоновано визначати сироваткову концентрацію тирозину [29], глутамату [48], фібронектину [45], гіалуроно-



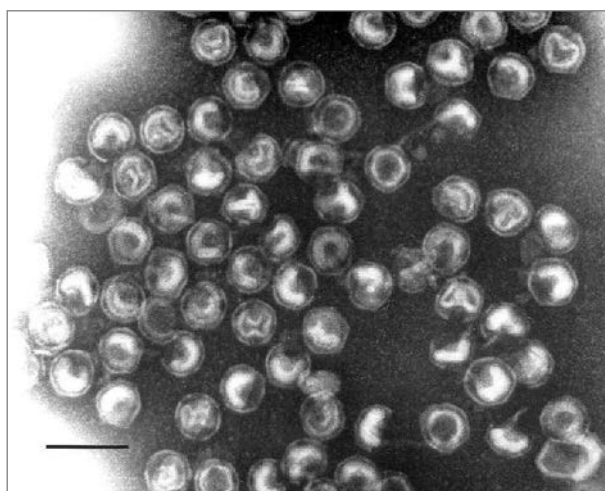
**Рис. 1.** МР-картина темпорального медіанного склерозу при скроневій епілепсії на знімках головного мозку у режимі FLAIR у фронтальній та горизонтальній площині (фото з сайту [www.sciencephotolibary.com](http://www.sciencephotolibary.com))

вої кислоти [46], інтерлейкіну-6 [44], трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  [27] та моноцитарного хемотаксичного білка  $1\alpha$  [56]. Хоча скронева епілепсія є типовим нейродегенеративним захворюванням з огляду на розвиток прогресуючого темпорального медіанного склерозу (рис. 1), досі не запропоновано надійних об'єктивних лабораторних показників, за допомогою яких можна було б оцінювати активність дистрофічного процесу в нервовій тканині за цієї патології.

Пошук біомаркерів при скроневій епілепсії залишається важливим завданням сучасної неврології, оскільки оцінка тяжкості стану пацієнта за кількістю і тривалістю епілептичних нападів або за результатами електроенцефалографічного (ЕЕГ) обстеження не завжди дає змогу зробити адекватні висновки. Пацієнт може повідомляти лікарю невірогідну інформацію щодо частоти і тяжкості епілептичних пароксизмів, особливо якщо такі напади виникають переважно вночі, коли відсутні сторонні спостерігачі, що можуть зафіксувати пароксизм, або у випадку безсудомних епілептичних нападів, які часто не інтерпретуються хворими або їхніми родичами як епілептичні феномени. ЕЕГ, виконана в інтеріктальний період, часто не демонструє патерну епілептиформної біоелектричної активності, притаманного гострого епізоду, а багаточасовий ЕЕГ-моніторинг є надто фінансово затратним і залишається недоступним для більшості пацієнтів з епілепсією в Україні. Однак навіть ЕЕГ-моніторинг не завжди надає вичерпну інформацію щодо тяжкості епілепсії, оскільки з'ясовано, що не всі патологічні нейронні розряди виявляються на ЕЕГ, а феномени у вигляді піків або комплексів пік-хвиля, які безпосередньо пов'язують з епілеп-

тиформною активністю, не в усіх випадках мають епілептичну природу [1].

Останнім часом з'явилися публікації щодо етіологічної ролі герпесвірусів (рис. 2), здебільшого — вірусу герпесу 6-го типу (HHV-6) при темпоральній епілепсії у людей [18, 22, 59], що є одним з найбільших здобутків сучасної епілептіології. Це підтверджено не тільки дивовижною відповідністю між зонами типової репродукції цих вірусних агентів у ЦНС і локалізацією епілептичних вогнищ при скроневій епілепсії, а й непоодинокими фактами виявлення ДНК та антигенів HHV-6 методами полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), ДНК-гібридизації *in situ* та за допомогою імуногістохімії в біоптатах з гіпокампа та медіанних відділів скроневих



**Рис. 2.** Зображення віріонів герпесвірусів при скануючій електронній мікроскопії (фото з сайту [www.sciencephotolibary.com](http://www.sciencephotolibary.com))

часток у пацієнтів, які страждали на темпоральну епілепсію і гіпокампальний склероз [18, 22, 32, 61]. Нещодавно групою вчених під керівництвом J. Fotheringham (2007) було зроблено фундаментальне відкриття специфічного механізму вірус-індукованого епілептогенезу і нейродегенерації у разі персистоючої HHV-6-нейроінфекції [23]. Цей механізм полягає у HHV-6-опосередкованому пригніченні експресії глутаматного транспортера EAAT-2 астроцитів, що зумовлює посилення вивільнення збуджуючої амінокислоти глутамату, яка здатна чинити проепілептогенний ефект шляхом індукції глутаматергічної ексайтотоксичності (рис. 3).

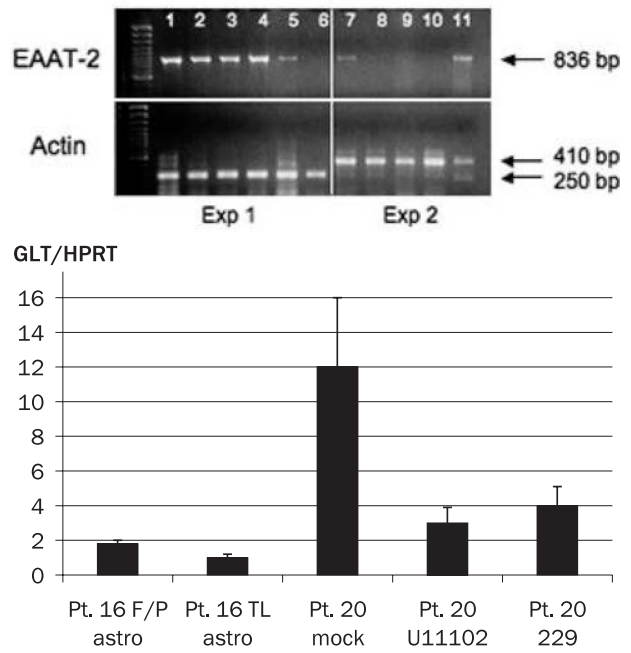
У царині нейроімунології були зроблені відкриття, які свідчать про те, що темпоральний епілептичний процес тісно пов'язаний з розвитком запальної реакції в тканині мозку [8, 9, 63], що узгоджується з нещодавніми повідомленнями щодо етіологічної ролі герпесвірусної інфекції в індукції темпоральної епілепсії. Більш того, ознаки церебрального запального процесу виявлено також при хворобах Альцгеймера [6, 36, 58], Паркінсона [7, 37] та боковому аміотрофічному склерозі [25], що дає підстави говорити про становлення запальної теорії нейродегенеративних захворювань людини [12].

З огляду на наведені вище аргументи, найбільш адекватним при вірус-індукованій скроневій епілепсії видається біологічний маркер, який би дав змогу оцінити як інтенсивність церебрального запального процесу, що є рушійною силою подальших нейродегенеративних змін у тканині ЦНС, так і репродуктивну активність персистоючого в медіанних відділах темпоральних часток герпесвірусу — етіологічного чинника хвороби.

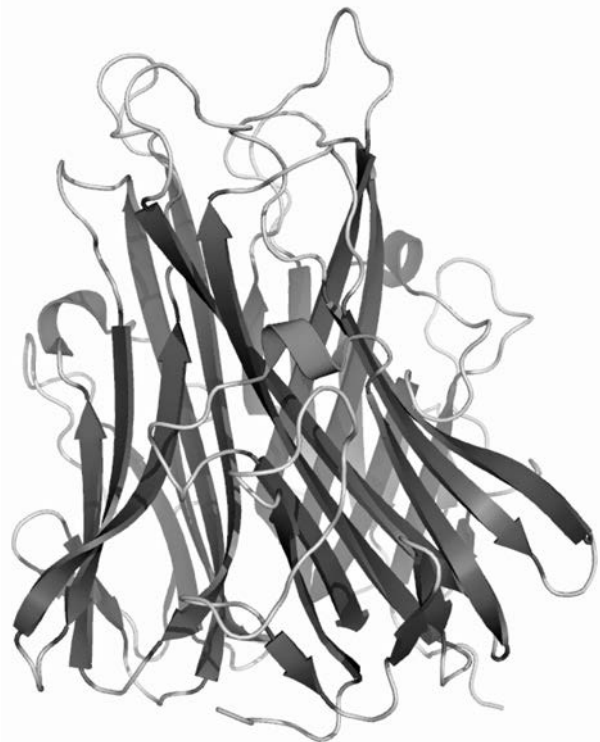
Можна обґрунтовано припустити, що таким біомаркером при скроневій епілепсії міг би бути фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ; рис. 4). Це протеїн з молекулярною масою 26 кДа моноцитарного походження [10, 20], що є потужним мастер-цитокіном, який запускає продукцію інших прозапальних субстанцій з розвитком розгорнутої клініко-лабораторної картини запалення в організмі людини у відповідь на інфекційні агенти, пошкодження або стресорні чинники [11], що пояснює результати робіт, які свідчать про підвищену концентрацію цього цитокіну в лікворі і сироватці крові хворих на епілепсію та інші нейродегенеративні хвороби [8, 9].

Відомо, що ФНП- $\alpha$  посилює продукцію прозапальних інтерлейкінів, хемокінів, оксиду азоту, ейкозаноїдів, вільних радикалів кисню, металопротеїназ та інших агресивних ферментів [43]. Теоретично концентрація такого універсального прозапального медіатора, як ФНП- $\alpha$ , у спинномозковій рідині у пацієнтів зі скроневою епілепсією характеризує активність персистоючої запальної реакції в тканині мозку, яка опосередковує розвиток прогресуючих нейродегенеративних змін, тому ФНП- $\alpha$  є пер-

спективним біомаркером для моніторингу при цій хворобі. Зокрема встановлено, що активована мікроглія в зоні епілептичного вогнища, клітини якої є похідними моноцитів крові, є важливим продуцен-



**Рис. 3.** HHV-6-індуковане зниження експресії глутаматного транспортера EAAT-2 астроцитів і пов'язане з цим надмірне вивільнення збуджуючої амінокислоти глутамату в пацієнтів зі скроневою епілепсією (за J. Fotheringham та співавт., 2007)



**Рис. 4.** Зображення структури молекули ФНП- $\alpha$  (фото з сайту [www.sciencephotolibrary.com](http://www.sciencephotolibrary.com))

том цього поліфункціонального прозапального посередника при темпоральній епілепсії [26, 63].

Однак визначення концентрації ФНП- $\alpha$  у лікворі пов'язане з багатьма технічними труднощами, зокрема з травматичністю люмбальної пункції та упередженістю деяких пацієнтів щодо цієї діагностичної маніпуляції. Використання в Україні спинномозкової концентрації ФНП- $\alpha$  для моніторингу захворювання взагалі видається мало досяжним завданням з огляду на необхідність виконання серії люмбальних пункцій через відносно невеликі проміжки часу.

Хоча ФНП- $\alpha$  погано проникає із сироватки крові до ліквору і навпаки [10], однак різке підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру у хворих з епілепсією, особливо з рефрактерними формами захворювання, дає підстави обґрунтовано вважати, що сироватковий вміст ФНП- $\alpha$  також може характеризувати стан церебрального патологічного процесу в пацієнтів з вірус-індукованим епілептичним синдромом. Більш того, сам ФНП- $\alpha$ , який надходить у сироватку крові з різних вогнищ запалення, здатен підвищувати проникність гематоенцефалічного бар'єру, посилюючи таким чином свої церебральні ефекти [43].

Установлено, що самі прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- $\alpha$ , які продукуються в різних компартментах організму людини, при надходженні у кров і ліквор здатні чинити прямий проконвульсивний вплив на нейрони, підвищувати чутливість нервових клітин до інших проконвульсивних агентів та знижувати життєздатність нейронів в умовах стресу [50]. Останній ефект може бути пов'язаний з властивістю ФНП- $\alpha$  спричиняти апоптоз інфікованих, трансформованих та пошкоджених клітин [43]. Вперше проконвульсивні ефекти прозапальних цитокінів були описані при аналізі досвіду клінічного застосування високих доз препаратів рекомбінантних  $\alpha$ -інтерферонів в онкології і гепатології, оскільки епілептичні пароксизми були типовими побічними реакціями у багатьох пацієнтів, які перебували на тривалому лікуванні [49]. В подальшому такі уявлення були розвинені при вивченні в експерименті і клініці наслідків синдрому системної запальної відповіді (SIRS), який виникає у пацієнтів з сепсисом, політравмою, опіковою хворобою та деякими іншими патологічними станами [57]. Дослідженню проепілептогенних властивостей прозапальних цитокінів також сприяли роботи з вивчення фебрильних судом у немовлят та їхнього впливу на ризик подальшого розвитку скроневої епілепсії [15, 64]. Оpubліковано результати експериментальних і клінічних робіт, безпосередньо присвячених вивченню проконвульсивних ефектів ФНП- $\alpha$ .

Зокрема, N.J. Kirkman та співавт. (2009) на експериментальній тваринній моделі вірус-індукованої епілепсії показали, що відповідь системи природженого імунітету мозку на введення вірусу енцефаломієліту мишей у вигляді посиленої продукції

прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 з подальшим розвитком реакції запалення *in situ* асоціювалася з підвищеним ризиком формування судомного синдрому. Патоморфологічні зміни, що свідчили про активну реалізацію запального процесу (периваскулярні інфільтрати, збільшення кількості резидентних макрофагів, гліоз), були виразнішими у мишей із судомним синдромом порівняно з тваринами, у яких не відзначено епілептичних розладів у відповідь на зараження вірусним агентом. Експериментальні миші, у яких мав місце knock-out генів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, були нездатні до генерації судом у відповідь на розвиток нейроінфекції [35].

У дослідженні M.A. Galic та співавт. (2008) спостерігали вірогідне підвищення судомної готовності у піддослідних тварин при парентеральному введенні бактеріального ліпополісахариду, який спричиняв розвиток системного запального процесу з різким підвищенням концентрації прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  у сироватці крові, що розглядається сьогодні як посередник між екстрацеребральним запаленням та індукцією запальної реакції в тканині мозку у відповідь на введення проконвульсантів [24].

K. Riazi та співавт. (2008) продемонстрували, що індукція запалення в кишківнику піддослідних тварин шляхом введення бактеріального ліпополісахариду призводила до підвищеної схильності до формування судом у відповідь на введення низки проконвульсантів. Крім того, у таких щурів відзначено виразнішу запальну реакцію в тканині головного мозку і чіткіші ознаки супутнього нейродегенеративного процесу. Парентеральне введення ФНП- $\alpha$  призводило до аналогічного результату в іншій групі тварин. Це дає підстави говорити про те, що посередником між розвитком локального запалення у кишківнику і наступною ініціацією запального процесу у мозку є прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- $\alpha$ . Результати цього дослідження демонструють тісний зв'язок між запальними вогнищами різної локалізації у процесі формування схильності до генерації судомних пароксизмів і, зокрема, можуть пояснити посилення судомного синдрому у хворих на епілепсію під час різноманітних інфекційних епізодів [52].

A. Crespel та співавт. (2002) за допомогою специфічних моноклональних антитіл виявили активацію експресії прозапального внутрішньоклітинного посередника нуклеарного фактора  $\kappa$ B, ефекти якого асоційовані з ФНП- $\alpha$ , у біоптатах скроневої частки 18 пацієнтів з темпоральною медіанною епілепсією і гіпокампульним склерозом, хоча в контрольних зразках мозку, отриманих від людей, які не страждали на судоми, подібних змін не відзначено. Результати дослідження продемонстрували, що у тканині гіпокампа хворих на темпоральну епілепсію має місце хронічний запальний процес, опосередкований підвищеною експресією нукле-

арного фактора кВ, який є причиною формування стану підвищеної готовності до генерації повторних судом [16].

Таким чином, концентрація ФНП- $\alpha$  в лікворі і сироватці крові може розглядатися не тільки як показник активності церебрального запалення, а й як чинник, що визначає тяжкість стану хворого з темпоральною епілепсією шляхом прямого або опосередкованого впливу на епілептогенез і нейродегенерацію.

Дослідження при герпесвірусних інфекціях, виконані групою дослідників під керівництвом С.О. Simon (2005), продемонстрували, що промотор генома цих вірусів тісно асоційований з сигнальними шляхами трансдукції, які активуються ФНП- $\alpha$ , що пояснює потенціюючий вплив цього цитокіну на репродукцію герпесвірусів [55]. Для реактивованих герпесвірусних інфекцій притаманне різке зростання концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці крові на тлі зниження вмісту деяких цитокінів, зокрема  $\gamma$ -інтерферону, які беруть участь у реакціях цитотоксичності при знищенні вірус-інфікованих клітин [28, 33]. Отже, ФНП- $\alpha$  є потенційним чинником, який не тільки сприяє посиленню запальної реакції в ЦНС, а й опосередковує посилення репродукції герпесвірусів, тобто цей прозапальний посередник може впливати не лише на провідний патогенетичний механізм скроневої епілепсії, а й на етіологічний чинник захворювання.

Результати генетичних і популяційних досліджень, присвячених скроневої епілепсії у людей, свідчать про генетично зумовлену схильність до індукції надто активних запальних процесів у відповідь на різні провокуючі чинники, зокрема вірусні агенти, в основі якої лежить як аномально висока продукція прозапальних посередників, так і недостатність компонентів антизапальної системи, яка в нормі контролює інтенсивність запальної реакції, реалізуючи негативний зворотний зв'язок.

K.L. van Gassen та співавт. (2008) виявили аномалії в генах природженого імунітету в клітинах, отриманих при автопсії ураженої тканини головного мозку хворих на темпоральну епілепсію. Особливо значні порушення спостерігали при вивченні експресії генів гліальних хемокінів CCL3 і CCL4, активність яких у десятки разів перевищувала контрольні дані. Як відомо, зазначені імунні медіатори, продукція яких опосередковується ефектами ФНП- $\alpha$ , здатні підвищувати збудливість нейронів, впливаючи на специфічні мембранні рецептори. Серед інших виявлених порушень слід відзначити аномалії в генах нейропептидів, шаперонів та убіквітин-протеосомної системи, функціонування яких також тісно пов'язане з ФНП- $\alpha$  [62].

Y. Ishizaki та співавт. (2009) у генетичному дослідженні 249 хворих, які перенесли фебрильні судоми, що асоційовано з підвищеним ризиком виникнення скроневої епілепсії у майбутньому, і

225 здорових людей продемонстрували наявність у пацієнтів досліджуваної групи вірогідне підвищення частоти тих алелів гена антизапального цитокіну ІЛ-10, які забезпечують нижчий рівень продукції цього медіатора, порівняно з контрольною групою ( $p = 0,014$  і  $0,013$  відповідно), що є основою генетичної схильності до реалізації надто активних запальних процесів у відповідь на інфекційні збудники та інші чинники [30]. Як відомо, ІЛ-10 реалізує антагоністичні ефекти до ФНП- $\alpha$ , тому недостатня продукція цього цитокіну може створювати передумови для розвитку синдрому системної запальної відповіді, опосередкованого ФНП- $\alpha$ .

Результати популяційного дослідження J. Choi та співавт. (2008) свідчать, що генетично детермінована підвищена схильність організму до розвитку запальних процесів корелює з вірогідно вищим ризиком виникнення скроневої епілепсії протягом постнатального онтогенезу [14]. Висока концентрація ФНП- $\alpha$  в сироватці крові може бути пов'язана з множинними вогнищами запалення в організмі, що є характерною ознакою імунодефіцитних захворювань. Як відомо, герпесвіруси є опортуністичними патогенами, тому імунодефіцит слід розглядати як причину реактивації цих інфекційних агентів.

Тривале підтримання високої концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці крові здатне суттєво порушити загальний стан пацієнта, зокрема за рахунок індукції таких ускладнень, як прогресуюче схуднення (аж до кахексії) [3], остеопороз [38], міомаляція [54], хондродистрофія [2], гіпертермія [4], анемія [39], анорексія [47], біль [41] і депресія [19]. Ці патологічні зміни, індуковані ФНП- $\alpha$ , можуть суттєво впливати на стан здоров'я людини, зокрема на якість життя, і навіть бути причиною інвалідності. Отже, за рівнем сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$  можна судити не тільки про тяжкість церебрального патологічного процесу, а й про глибину порушення загального стану здоров'я хворого, яка визначається як тяжкістю епілептичного синдрому і супутнім неврологічним дефіцитом, так і впливом імунодефіциту та системної запальної реакції.

#### Проепілептогенні ефекти ФНП- $\alpha$

- Прямий проепілептогенний ефект завдяки дестабілізуючому впливу на біоелектричну активність нейронів
- Підвищення чутливості нейронів до інших проепілептогенних чинників
- Підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру
- Посилення репродукції герпесвірусів, які розглядаються як етіологічні чинники скроневої епілепсії
- Індукція апоптозу вірус-інфікованих клітин, що може мати значення в патогенезі гіпокампулярного склерозу

- Порушення мікроциркуляції, що сприяє виразнішим ішемії і набряку мозку під час епілептичного нападу
- Індукція синтезу інших прозапальних цитокінів з проепілептогенними властивостями

#### Системні ефекти ФНП- $\alpha$

- Гіпертермія внаслідок посередництва простагландину  $E_2$ , що впливає на терморегуляційний центр гіпоталамуса
- Схуднення — за рахунок активації ліпопротеїналіпази, яка мобілізує ліпіди з жирових депо
- Остеопороз — внаслідок активації остеокластів, що здійснюють резорбцію кісткової тканини
- Міомаляція і хондродистрофія — шляхом активації гістіоцитів та посиленої продукції вільних радикалів і агресивних ферментів
- Анемія — внаслідок посередництва простагландину  $E_2$ , який модифікує структуру мембран еритроцитів, що призводить до посиленої еритрофагії в селезінці
- Анорексія — завдяки впливу на харчовий центр гіпоталамуса та *nucleus solitarius* стовбуру мозку
- Депресія (механізм не з'ясовано)
- Алгічні феномени — через зниження порогу больового відчуття

**Мета роботи** — оцінити можливість використання ФНП- $\alpha$  як інформативного біомаркера тяжкості стану і прогнозування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневим епілептичним синдромом.

#### Завдання дослідження:

1. Вивчити інформативність визначення концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці крові для оцінки тяжкості стану хворих з верифікованою за клінічними, інструментальними та лабораторними критеріями герпесвірусною нейроінфекцією, що спричиняє епілептичний синдром.

2. Оцінити прогностичне значення концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці крові для подальшого перебігу захворювання у хворих з верифікованою за клінічними, інструментальними та лабораторними критеріями герпесвірусною нейроінфекцією, що спричиняє епілептичний синдром.

3. У разі отримання позитивних результатів дослідження обґрунтувати і розробити для клінічної практики методику використання ФНП- $\alpha$  як біомаркера при герпесвірусній нейроінфекції з епілептичним синдромом.

#### Матеріали і методи

Робота є фрагментом дослідження на тему «Вивчення імунопатогенезу і розробка рекомендацій щодо лікування ускладнених герпесвірусних нейроінфекцій у вигляді судомного синдрому», яке проводиться Інститутом імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з січня 2009 р. до грудня 2011 р.

До досліджуваної групи увійшло 43 хворих віком від 16 до 69 років зі скроневією епілепсією у вигляді генералізованих тоніко-клонічних нападів, абсансів і парціальних пароксизмів, які страждали на герпесвірусну нейроінфекцію, верифіковану методом ПЛР ліквору і сироватки крові, а також шляхом порівняльних серологічних досліджень, тобто за аномальним співвідношенням сироваткових і лікворних антитіл. Контрольну групу становили 20 пацієнтів зі скроневією епілепсією, в яких не було реактивованої герпесвірусної нейроінфекції.

Тяжкість епілепсії визначали за кількістю епілептичних нападів на місяць та результатами ЕЕГ в інтеріктальний період з урахуванням епізодів серійних пароксизмів і епілептичних статусів. Рефрактерність до антиконвульсантів оцінювали за кількістю заміни протисудомних препаратів протягом анамнезу захворювання, застосовуваних доз антиконвульсантів, а також за частотою випадків комбінованої терапії.

Остеопороз діагностували за результатами рентгенографії або ультразвукової денситометрії кісток, хондродистрофію — за даними рентгенологічного обстеження або магнітно-резонансної томографії (МРТ) хребта.

Імунологічні дослідження проводили в лабораторії імунодіагностики Інституту імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Концентрацію ФНП- $\alpha$  в сироватці крові визначали за допомогою методу твердофазного імуоферментного аналізу з використанням реактивів виробництва «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Російська Федерація). Основним реагентом у наборі для визначення цитокіну є моноклональні антитіла до досліджуваних молекул, сорбовані на поверхні лунок полістирольного планшета. На першій стадії аналізу досліджувані і контрольні зразки інкубували в лунках з іммобілізованими антитілами. При цьому досліджуваний цитокін зв'язується із зазначеними імуноглобулінами. Матеріал, який не брав участі у цій специфічній взаємодії, видаляли відмиванням. Цитокін, що зв'язався з антитілами, надалі взаємодіяв при інкубації з кон'югатом № 1 (антитіла до цитокіну з біотином). Кон'югат, що не брав участі у зазначеній взаємодії, видаляли відмиванням. На третій стадії кон'югат № 1, що зв'язався з цитокіном, взаємодіяв при інкубації з кон'югатом № 2 (стрептавідин з пероксидазою хрину). Після третього відмивання кількість кон'югату № 2, що брала участь у взаємодії, визначали за допомогою кольорової реакції із застосуванням субстрату пероксидази водню і хромогену — тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчину стоп-реагенту і вимірювали оптичну щільність розчинів у лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення є пропорційною кількості досліджуваного цитокіну. Діапазон досліджуваних концентрацій — 0—1000 пг/мл.

ФНП-α в сироватці крові

Маркер	Причина
<ul style="list-style-type: none"> <li>активності перманентного запального процесу в медіанних відділах темпоральних часток</li> <li>тяжкості епілептичного синдрому з огляду на феномен післянападового вивільнення прозапальних цитокінів</li> <li>репродуктивної активності герпесвірусів</li> <li>активності запалення в інших компартментах організму</li> <li>інтенсивності системної запальної відповіді</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>посилення епілептиформної активності</li> <li>потенціювання репродукції герпесвірусів</li> <li>посилення набряку та ішемії мозку під час нападу</li> <li>підвищення чутливості мозку до інших проконвульсивних агентів</li> <li>індукції негативних системних ефектів, таких як схуднення, остеопороз і депресія</li> </ul>

Рис. 5. ФНП-α як біомаркер і безпосередня причина патологічних змін при темпоральній епілепсії, індукованій герпесвірусами

Нормативна величина: концентрація ФНП-α в сироватці крові — 0—50 пг/мл.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою структурного та порівняльного аналізу з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel, а також із застосуванням методу варіаційної статистики за t-критерієм Стьюдента з розрахунком показника довірчої вірогідності p (параметричний критерій) та кількості знаків Z за Ю.В. Урбахом (непараметричний критерій). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$  і  $Z < Z_{0,05}$ . Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними показниками використовували метод лінійної кореляції з розрахунком коефіцієнта r.

Результати та обговорення

Середня концентрація ФНП-α в сироватці крові пацієнтів досліджуваної групи майже в 6 разів перевищувала верхню межу норми ( $288,1 \pm 44,7$ ) пг/мл, що свідчило про наявність синдрому системної запальної відповіді. При цьому середня концентрація ФНП-α у пацієнтів досліджуваної групи була вірогідно вищою, ніж в осіб контрольної групи (288,1 та 82,2 пг/мл відповідно;  $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Отже, реактивована герпесвірусна нейроінфекція асоційована з більшою продукцією цього прозапального посередника, ніж власне епілептичний процес, в основі якого також лежить запальна реакція. Розкид величин досліджуваного показника у пацієнтів досліджуваної групи — від 0,6 до 703,3 пг/мл (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 4,5—453,1).

Отримані дані дають підстави вважати саме герпесвіруси причиною аномально підвищеного синтезу ФНП-α при епілепсії, тобто вагомим чинником ризику розвитку синдрому системної запальної відповіді, який сприяє посиленій репродукції вірусних агентів (позитивний зворотний зв'язок), потенціює епілептичні пароксизми за рахунок дестабілізуючого впливу на біоелектричну активність нейронів, зумовлює підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру і зниження стійкості клітин ЦНС до набряку та ішемії, які мають місце під час епілептичного нападу, а також суттєво погіршує

загальний стан хворого за рахунок реалізації низки негативних системних ефектів ФНП-α, про які йшлося вище (рис. 5).

Таким чином, встановлено, що епілепсія, індукована герпесвірусами, супроводжується вірогідно сильнішою запальною реакцією, ніж епілепсії іншого походження, при яких не відзначається репродукції герпесвірусних агентів у ЦНС.

Для того щоб встановити, чи є виявлена відмінність у рівні сироваткової концентрації ФНП-α причиною різниці у тяжкості стану пацієнтів, прогнозі захворювання та чутливості до рекомендованих медикаментів, ми провели структурний аналіз результатів досліджуваної і контрольної груп (рис. 6). Установлено, що у 13 хворих досліджуваної групи була висока концентрація цього медіатора в сироватці крові, причому у 10 пацієнтів вміст цитокіну був понад 100 пг/мл. Виявлено позитивну кореляцію між рівнем сироваткової концентрації ФНП-α, тяжкістю перебігу епілепсії, що оцінювалася за частотою епілептичних нападів ( $r = 0,45$ ), ступенем рефрактерності до протисудомних препаратів, яку визначали за кількістю заміни антиконвульсивних медикаментів протягом анамнезу хвороби ( $r = 0,54$ ), тривалістю захворювання ( $r = 0,38$ ) та обсягом ураження тканини мозку на МР-томограмах ( $r = 0,41$ ), який вимірювали за кількістю

Концентрація ФНП-α:

□ < 50 пг/мл    ▨ 50—100 пг/мл    ■ >100 пг/мл

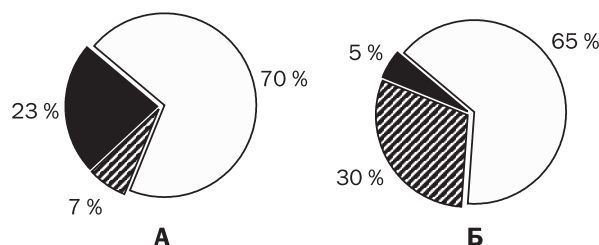


Рис. 6. Розподіл хворих за рівнем концентрації ФНП-α в сироватці крові в досліджуваній (А) і контрольній (Б) групах

вогнищ та їхньою площею або вираженістю атрофії тканини мозку, здебільшого скроневи́х часток.

Водночас не виявлено зв'язку між рівнем концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові, з одного боку, і формою епілептичних припадків, видом виявленого герпесвірусу та методикою ідентифікації герпесвірусного агента — з іншого. Ми не оцінювали вірусне навантаження, сформоване герпесвірусною нейроінфекцією, однак репродуктивна активність ННВ-6 у слині була вірогідно вищою у пацієнтів з високою сироватковою концентрацією ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

Окремо вивчали відомі системні ефекти ФНП- $\alpha$ . Так, хронічна гіпертермія траплялася вдвічі частіше, схуднення і остеопороз — майже втричі, частота випадків анемії була на 40 %, а хондродистрофії — майже на 60 % більшою серед пацієнтів досліджуваної групи з концентрацією ФНП- $\alpha$  понад 100 пк/мл, ніж серед хворих досліджуваної групи з вмістом ФНП- $\alpha$  нижче за 100 пк/мл і пацієнтів контрольної групи ( $Z < Z_{0,05}$ ). Ці дані свідчать про те, що загальний стан пацієнтів з високою сироватковою концентрацією ФНП- $\alpha$  був тяжчим, ніж хворих досліджуваної групи з нормальним або незначно підвищеним вмістом цього цитокіну в сироватці крові, а також пацієнтів контрольної групи, які мали вірогідно нижчу середню сироваткову концентрацію ФНП- $\alpha$ . Отримані дані дають підстави вважати, що епілепсії, індуковані герпесвірусними нейроінфекціями, є не виключно неврологічними, а системними захворюваннями, в патогенез яких залучено весь організм, а прозапальний цитокін ФНП- $\alpha$ , сироваткова концентрація якого різко зростає у багатьох таких хворих, є сполучною ланкою між церебральним патологічним процесом і розвитком змін у різних органах та тканинах, що просторово віддалені від ЦНС.

При порівнянні результатів МР-томограм головного мозку встановлено, що у пацієнтів досліджуваної групи з високою концентрацією ФНП- $\alpha$  здебільшого реєстрували ознаки часткових або фокальних енцефалітичних вогнищ на тлі характерних дифузних змін (майже 70 % усіх випадків), а у хворих з нормальним вмістом цього цитокіну в сироватці крові переважно виявляли лише дифузні зміни, пов'язані з герпесвірусною нейроінфекцією, зокрема ознаки гідроцефалії, атрофії мозку, гіпокампального склерозу, вибіркової атрофії скроневи́х часток, лептоменінгеального фіброзу, гіпертрофії шлуночкових сплетень. У зв'язку з цим у пацієнтів з високою концентрацією ФНП- $\alpha$  частіше траплялися вогнищеві неврологічні симптоми, ніж у інших хворих, тобто був глибшим неврологічний дефіцит, величина якого впливає на якість життя пацієнта, його працездатність та потребу у сторонньому догляді.

Зв'язку між типом епілептичних нападів і рівнем сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$  не виявля-

но, хоча у групі пацієнтів з високим вмістом цього цитокіну частіше реєстрували поліморфні припадки, серійні пароксизми та епілептичні статуси протягом анамнезу захворювання, що свідчить про несприятливий перебіг захворювання у цих хворих ( $Z < Z_{0,05}$ ).

Між патерном епілептиформної активності на ЕЕГ та концентрацією ФНП- $\alpha$  у сироватці крові також не виявлено зв'язку, однак у пацієнтів із сироватковою концентрацією цитокіну понад 100 пг/мл майже вдвічі частіше реєстрували патологічні ЕЕГ-феномени у вигляді спайків, комплексів спайк-хвиля та поліспайк-хвиля в інтеріктальний період, ніж у пацієнтів досліджуваної групи з нижчим вмістом ФНП- $\alpha$  або хворих контрольної групи ( $Z < Z_{0,05}$ ).

Результати аналізу імунного статусу пацієнтів досліджуваної групи з високою сироватковою концентрацією ФНП- $\alpha$  дають підстави стверджувати, що це — імуноскомпрометовані хворі, причому в 5 пацієнтів мали місце класичні первинні імунодефіцити, а в інших — мінорні вторинні імунодефіцити, пов'язані, на нашу думку, з герпесвірусними інфекціями і синдромом системної запальної відповіді (таблиця). Первинні імунодефіцити були виявлені лише у 12 хворих досліджуваної групи і у жодного пацієнта контрольної групи.

У пацієнтів з високою сироватковою концентрацією ФНП- $\alpha$  виявлено вищий ступінь рефрактерності до антиконвульсантів, оскільки такі хворі змінили більшу кількість протисудомних препаратів протягом анамнезу захворювання, приймали вищі дози антиконвульсантів і частіше вдавалися до комбінованої терапії протисудомними медикаментами різних фармакологічних груп. Однак, незважаючи на це, середня частота епілептичних пароксизмів у них була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів досліджуваної групи з нижчою концентрацією ФНП- $\alpha$  у сироватці крові (7,2 та 2,1 випадку відповідно;  $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Можливо, ця відмінність зумовлена тим фактом, що середня тривалість епілептичного синдрому від дебюту до моменту участі у дослідженні була вірогідно більшою саме у пацієнтів з високою сироватковою концентрацією ФНП- $\alpha$  (9,4 та 3,7 року відповідно;  $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Це також можна пояснити антагоністичною активністю ФНП- $\alpha$  щодо ефектів антиконвульсантів, які здебільшого чинять стабілізуючий вплив на мембрани нейронів [21]. Те саме стосувалося ефективності протівірусної терапії, оскільки у пацієнтів з ознаками системної запальної відповіді рідше вдавалося досягнути часткової або повної ремісії судомного синдрому після курсу лікування ациклічними аналогами гуанозину та імунотерапевтичних втручань ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ).

Таким чином, отримані дані обґрунтовують доцільність використання ФНП- $\alpha$  як біомаркера тяжкості стану і прогнозу перебігу захворювання у хворих з герпесвірусними нейроінфекціями та епілеп-

Т а б л и ц я  
Дані клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтів досліджуваної групи з концентрацією ФНП-α понад 100 пг/мл

Пацієнт, вік	Частота епіпадів	Тривалість хвороби	Вірусна інфекція	Неврологічний статус	МРТ головного мозку	ЕЕГ	Імунний статус	Концентрація ФНП-α у сироватці крові
Хвора Б., 18 років	Генералізовані клоніко-тонічні напади, 2—3 рази на тиждень, тенденція до серійності, 4 задокументованих епілептичних статуси в анамнезі	18 років	HSV-1	Правобічний геміпарез, атаксія, когнітивні розлади	Груба енцефаломаліяція і гліоз в лівій скроневій частці, кіста правої гайморової пазухи	Спайки у лобно-скроневих відведеннях	Загальний варіабельний імунodefіцит (гіпоімунотглобулінемія)	216,1 пг/мл
Хворий З., 16 років	Генералізовані клоніко-тонічні напади, 2—3 рази на тиждень	1,5 року	HHV-6	Синдром хронічної втоми	Вибіркова атрофія скроневих часток з початковими явищами гіпокампального склерозу	Комплекси спайки — хвиля у відведених від скроневі частки зліва	Сімейна доброякісна нейтропенія	178,4 пг/мл
Хворий Ч., 35 років	Генералізовані тоніко-клонічні і психічні напади, від кількох на день до 1—2 разів на місяць, тенденція до серійності, 2 задокументованих епістатуси	10 років	EBV + HHV-6	Змішана атаксія, когнітивні розлади	Множинні вогнища демієлізації в скроневих і тім'яних частках, осередок гліозу в проекції переднього рогу правої бокового шлуночка	Спайки у відведених від скроневих часток	Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів, ускладнений СЧВ з васкулітом церебральних судин	121,4 пг/мл
Хвора К., 16 років	Генералізовані тоніко-клонічні і парціальні епілептичні напади 2—3 рази на місяць	12 років	HSV-1	Синдром хронічної втоми, множинні стигми дизембріогенезу	Вибіркова атрофія скроневих часток з початковими явищами гіпокампального склерозу, Погано диференціюється конвексимальний підпаутинний простір	Повільні хвилі, що чергуються з комплексами пік-повільна хвиля у відведених від скроневих часток	Синдром Джебба	114,2 пг/мл
Хвора В., 22 роки	Генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади, майже щоденні, 3 задокументованих епілептичних статуси	2 роки	HHV-6	Змішана атаксія, двобічна пірамідна недостатність, нюхові галюцинації, когнітивні розлади	Вибіркова атрофія скроневих часток з початковими явищами гіпокампального склерозу. Базиллярна імпресія	Пароксизмальні короткочасні білатеральні спалахи загостреної активності поліморфного характеру	Загальний варіабельний імунodefіцит	277,6 пг/мл

Т а б л и ц я . П р о д о в ж е н н я

Пацієнт, вік	Частота епінападів	Тривалість хвороби	Вірусна інфекція	Неврологічний статус	МРТ головного мозку	ЕЕГ	Імунний статус	Концентрація ФНП-α у сироватці крові
Хворий Б., 43 роки	Генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади, 2—4 рази на місяць	25 років	HSV-1 + EBV	Змішана атаксія, когнітивні розлади	Множинні вогнища в перехідній зоні між білою і сірою речовиною півкуль (васкуліт церебральних судин). Полісинуїт	Одиничні атипові комплекси спайк — хвиля	Дефіцит природних кілерів	254,2 пг/мл
Хворий Г., 30 років	Генералізовані тоніко-клонічні напади, 3—4 рази на місяць і частіше, випадки серійних нападів	8 років	HHV-6	Двобічна пірамідна недостатність, екстрапірамідна недостатність, копролалія, когнітивне зниження	Гідроцефалія, залишкові явища після кріодеструкції мигдалеподібного ядра	Спайки у відведених від скроневих часток	Дефіцит γ-інтерферону на тлі підвищеного вмісту ІЛ-10	693,7
Хворий К., 31 рік	Генералізовані тоніко-клонічні і парціальні напади, майже щоденні, 3 задокументовані епістатуси	29 років	HHV-6	Змішана атаксія, когнітивне зниження, зміна особистості	Гідроцефалія, вибіркова атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз, дрібні вогнища в білій речовині лобних і скроневих часток	Спайки у відведених від скроневих часток	Дефіцит γ-інтерферону на тлі підвищеного вмісту ІЛ-10	702,9
Хворий М., 21 рік	Генералізовані тоніко-клонічні епілептичні напади 1—2 рази на місяць	8 років	EBV + HHV-6	Лівобічна пірамідна недостатність, синдром внутрішньочерепної гіпертензії	Гідроцефалія, вибіркова атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз	Комплекси гостра хвиля — повільна хвиля, пік — хвиля	Дефіцит великих гранулярних лімфоцитів	144,9
Хвора С., 49 років	Генералізовані тоніко-клонічні напади та парціальні напади 1—2 рази на місяць, випадки серійних нападів	14 років	EBV	Синдром внутрішньочерепної гіпертензії, когнітивні розлади	Гідроцефалія, вибіркова атрофія скроневих часток, гіпокампальний склероз, дрібні вогнища в білій речовині скроневих часток	Пароксизмальні короточасні білатеральні спалахи загостреної активності поліморфного характеру	Дефіцит природних кілерів на тлі підвищеної концентрації ІЛ-10	342,9

тичним синдромом. Висока сироваткова концентрація цього цитокіну (понад 100 пг/мл) асоційована з тяжчим перебігом епілепсії, гіршим загальним станом хворого та несприятливим прогнозом захворювання, що впливає на якість життя, працездатність та інвалідність. Включення цього об'єктивного лабораторного тесту в алгоритм діагностичного пошуку і моніторингу у хворих з вірусіндукованим епілептичним синдромом дасть змогу поліпшити якість надання медичних послуг за рахунок оптимізації діагностичних та лікувальних втручань. Цей досить інформативний об'єктивний тест, що характеризується відносно невеликою вартістю і швидкий у виконанні, дасть змогу уникнути помилок при оцінці тяжкості стану хворого і прогнозуванні подальшого перебігу захворювання, що, на жаль, досі трапляється при спостереженні за такими пацієнтами. Серійне виконання цього дослідження з певним інтервалом (наприклад, 1 раз на місяць) може бути корисним для моніторингу за хворими з рефрактерним судомним синдромом, асоційованим з герпесвірусною нейроінфекцією, оскільки дасть змогу отримувати точну інформацію щодо динаміки патологічного стану.

Вперше ФНП- $\alpha$  запропонували використовувати як біомаркер при бактеріальному сепсисі для оцінки тяжкості SIRS і прогнозування подальшого перебігу патологічного стану, причому сироваткову концентрацію цитокіну понад 1000 пг/мл і досі розглядають як прогностично несприятливу ознаку, асоційовану з летальністю [57]. Згодом ФНП- $\alpha$  почали застосовувати для оцінки активності запального процесу при ревматоїдному артриті, саркоїдозі і хворобі Крона, тобто при імунозалежних хворобах, пов'язаних з аномальною активністю Т-хелперів 1 типу.

Останнім часом ФНП- $\alpha$  використовують як біомаркер тяжкості стану і прогнозу при недостатності кровообігу, оскільки встановлено, що підвищення сироваткової концентрації цього цитокіну асоційоване з високим ризиком декомпенсації з боку серцево-судинної системи і несприятливим прогнозом подальшого стану гемодинаміки. Пентоксифілін, судинний препарат з групи інгібіторів фосфодіестерази, здатний пригнічувати продукцію ФНП- $\alpha$  за досі нез'ясованим механізмом, можливо — аденозин-залежним шляхом [37], продемонстрував ефективність у лікуванні недостатності кровообігу у пацієнтів з вихідною високою концентрацією цього прозапального посередника у сироватці крові у низці невеликих досліджень [54]. Вже отримано перші позитивні дані щодо ефективності протизапальної терапії при хворобі Паркінсона (циклоспорину в експериментальній моделі [42] та ібупрофену у людей [13]) — ще одному неврологічному захворюванні, в патогенезі якого, згідно з останніми даними, важливу роль відіграє церебральна запальна реакція.

Таким чином, результати виконаного нами дослідження сприятимуть оптимізації лікування скроневої епілепсії та подоланню рефрактерності до антиконвульсантів у пацієнтів з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією. Вони узгоджуються з результатами аналогічних науково-дослідних робіт при інших нейродегенеративних захворюваннях. Концентрація ФНП- $\alpha$  може використовуватися як критерій вибору тактики лікування: у разі виявлення високого вмісту цього цитокіну (понад 100 пг/мл) може бути показана агресивніша терапевтична стратегія щодо пригнічення вірусної репродукції і купірування епілептичного синдрому, а при нижчій концентрації ФНП- $\alpha$  — щадне антиконвульсивне і протівірусне лікування, враховуючи відмінності у прогнозі і чутливості до протівірусних та протисудомних препаратів у пацієнтів з різними рівнями цього цитокіну. Пацієнтам з високою концентрацією ФНП- $\alpha$  у сироватці крові показаний тривалий моніторинг з частішим виконанням контрольних МРТ головного мозку і ЕЕГ, зважаючи на отримані дані про вищий ризик формування додаткових вогнищевих уражень, які можна виявити на нейровізуалізаційних знімках, і появу епілептиформної активності на ЕЕГ, виконаних в інтеріктальний період. Такий підхід дасть змогу своєчасно оптимізувати протівірусне і антиконвульсивне лікування згідно з результатами додаткових інструментальних досліджень. Пацієнтам з високим вмістом ФНП- $\alpha$  у сироватці крові, тяжкою рефрактерною епілепсією і виразнішими системними ефектами ФНП- $\alpha$  може бути показана короточасна специфічна протизапальна терапія за допомогою етанерцепту (розчинний нейтралізуючий рецептор до ФНП- $\alpha$ ) [31] та відповідних препаратів моноклональних антитіл (інфліксимаб [5], адаліумаб [31], certolizumab [53]), яка потенційно здатна забезпечити поліпшення загального стану хворого і чутливості до протівірусних та антиконвульсивних медикаментів у зв'язку з швидким блокуванням негативних ефектів ФНП- $\alpha$ . Такі препарати вже показали свою ефективність при лікуванні ревматоїдного артриту, сепсису, хвороби Крона та саркоїдозу [5, 57], тобто при імунозалежних захворюваннях, що супроводжуються різким підвищенням сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$ . Однак є підстави вважати, що тривала терапія зазначеними препаратами моноклональних антитіл може асоціюватися з ризиком погіршення стану хворих внаслідок індукції вторинної імуносупресії, що спричинятиме вірусну репродукцію [17]. Крім того, є повідомлення щодо ефективності статинів, антиатеросклеротичних препаратів з протизапальною активністю, у купіруванні судомного синдрому в експериментах на тваринах [40], тому ці препарати можуть бути потенційно корисними у комплексній терапії епілепсії у пацієнтів третьої вікової групи із судинними факторами ризику.

### Приклад конкретного використання

Хвора Г., 27 років. Страждає на часті генералізовані тоніко-клонічні та вегетативні епілептичні напади протягом останніх 3 міс. У лікворі методом ПЛР визначено ДНК вірусу герпесу 7-го типу. В сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу виміряно концентрацію ФНП- $\alpha$  (290 пг/мл). Хворій можна було проводити лікування двома способами: пероральним препаратом валацикловіром у дозі 3 г/добу або за допомогою ганцикловіру внутрішньовенно в дозі 5 мг/кг маси тіла на добу. Враховуючи результати вимірювання сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$ , що свідчили про тяжкий стан хворої і несприятливий прогноз, обрано агресивніше лікування за допомогою ганцикловіру, що сприяло ремісії судомного синдрому та усуненню вірусу з ліквору.

### Висновки

Результати цього дослідження розширюють уявлення щодо обміну ФНП- $\alpha$ , потужного прозапального цитокіну, який опосередковує запальну реакцію в зоні епілептичних вогнищ і володіє прямими та опосередкованими проепілептогенними ефектами, здатністю потенціювати репродукцію герпесвірусів і чинити низку негативних системних ефектів, у пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією та епілептичним синдромом.

У пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією та епілептичним синдромом має місце висока концентрація ФНП- $\alpha$  у сироватці крові, яка є вірогідно вищою, ніж у хворих на епілепсію, не пов'язану з

герпесвірусною інфекцією, що дає підстави припустити наявність синдрому системної запальної відповіді, який впливає як на тяжкість епілепсії, так на і загальний стан хворого. У зв'язку з цим цю патологію слід розглядати як системну, а не виключно неврологічну.

У пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією, ускладненою епілепсією, рівень сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$  понад 100 пг/мл асоційований з тяжчим перебігом епілептичного синдрому, гіршим загальним станом хворого, пов'язаним з наявністю імунодефіциту та реалізацією відомих системних ефектів ФНП- $\alpha$ , виразнішими змінами на МРТ-томограмах головного мозку і глибшим неврологічним дефіцитом, нижчою чутливістю до рекомендованих противірусних препаратів і антиконвульсантів, а також з несприятливим прогнозом щодо подальшого перебігу захворювання порівняно з хворими, у яких сироваткова концентрація ФНП- $\alpha$  є нижчою за 100 пг/мл.

ФНП- $\alpha$  можна використовувати в практиці епілептологів, неврологів, нейрохірургів, інфекціоністів, клінічних імунологів як інформативний біомаркер тяжкості стану і прогнозування у пацієнтів з герпесвірусною нейроінфекцією та епілептичним синдромом, оскільки вимірювання сироваткової концентрації ФНП- $\alpha$  дає змогу об'єктивно оцінити стан пацієнта і зробити обґрунтований прогноз щодо подальшого перебігу захворювання, що важливо для своєчасного вибору найоптимальніших стратегій лікування, профілактики і моніторингу.

### Література

1. Ілюк Ю.І., Грицик В.Ф. Патогенетична класифікація епілепсій // Вісник епілептіології.— 2002.— № 1 (1).— С. 67—69.
2. Ahmad R., Sylvester J., Ahmad M., Zafarullah M. Involvement of H-Ras and reactive oxygen species in proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase-13 expression in human articular chondrocytes // Arch. Biochem. Biophys.— 2011 [Epub ahead of print].
3. Argiles J.M., Busquets S., Toledo M. et al. The role of cytokines in cancer cachexia // Curr. Opin. Support. Palliat. Care.— 2009.— Vol. 3 (4).— P. 263—268.
4. Arruda A.P., Milanski M., Romanatto T. et al. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor alpha provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia // Endocrinology.— 2010.— Vol. 151 (2).— P. 683—694.
5. Bandelow N., Wiederkehr M., Hasler P. Mononeuritis multiplex under the TNF-alpha inhibitor infliximab // Praxis (Bern 1994).— 2011.— Vol. 100 (4).— P. 241—243.
6. Banks W.A. Immunotherapy and neuroimmunology in Alzheimer's disease: a perspective from the blood-brain barrier // Immunotherapy.— 2010.— Vol. 2 (1).— P. 1—3.
7. Bartels A.L., Leenders K.L. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with [11C]-PK11195 PET // Mov. Disord.— 2007.— Vol. 22 (13).— P. 1852—1856.
8. Bauer S., Cepok S., Todorova-Rudolph A. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release // Epilepsy Res.— 2009.— Vol. 86 (1).— P. 82—88.
9. Bernardino L., Ferreira R., Cristovao A.J. et al. Inflammation and neurogenesis in temporal lobe epilepsy // Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.— 2005.— Vol. 4 (4).— P. 349—360.
10. Beutler B., Greenwald D., Hulmes J.D. et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin // Nature.— 1985.— Vol. 316 (6028).— P. 552—554.
11. Boffa G.M., Zaninotto M., Sartor R. et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study // Crit. Care.— 2009.— Vol. 13 (4).— R104.
12. Catena-Dell'Ossio M., Bellantuono C., Consoli G. et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? // Curr. Med. Chem.— 2011.— Vol. 18 (2).— P. 245—255.
13. Chen H., Jacobs E., Schwarzschild M.A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease // Ann. Neurol.— 2005.— Vol. 58 (6).— P. 963—967.
14. Choi J., Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis // Yonsei Med. J.— 2008.— Vol. 49 (1).— P. 1—18.
15. Chou I.C., Lin W.D., Wang C.H. et al. Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in patients with febrile seizures // J. Clin. Lab. Anal.— 2010.— Vol. 24 (3).— P. 154—159.
16. Crespel A., Coubes P., Rousset M.C. et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis // Brain Res.— 2002.— Vol. 952 (2).— P. 159—169.
17. Dommasch E.D., Abuabara K., Shin D.B. et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Am. Acad. Dermatol.— 2011. [Epub ahead of print].
18. Donati D., Akhiani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical resections // Neurology.— 2003.— Vol. 61 (10).— P. 1405—1411.

19. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 67 (5).— P. 446—457.
20. Eck M.J., Sprang S.R. The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding // *J. Biol. Chem.*— 1989.— Vol. 264.— P. 17595—17605.
21. Feily A., Namazi M.R. Which is the best anti-convulsant drug for the treatment of epilepsy in psoriatic or other Th1 mediated skin disease patients? // *G. Ital. Dermatol. Venereol.*— 2009.— Vol. 144 (3).— P. 330—331.
22. Fotheringham J., Donati D., Akhyani N. et al. Association of human herpesvirus-6-B with mesial temporal lobe epilepsy // *PLoS Med.*— 2007.— Vol. 4 (5).— P. e180.
23. Fotheringham J., Williams E.L., Akhyani N., Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes // *J. Neuroimmun. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 3 (2).— P. 105—116.
24. Galic M.A., Riazi K., Heida J.G. et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats // *J. Neurosci.*— 2008.— Vol. 28 (27).— P. 6904—6913.
25. Ganesalingam J., Lacomis D., Lustgarten J. et al. PATH45 Cytoskeletal and inflammatory protein biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 81 (11).— P. e20.
26. Hanisch U.K., Kettenman H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain // *Nat. Neurosci.*— 2007.— Vol. 10 (11).— P. 1387—1394.
27. Houi K., Kobayashi T., Kato S. et al. Increased plasma TGF-beta1 in patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Acta Neurol. Scand.*— 2002.— Vol. 106.— P. 299—301.
28. Ichiyama T., Ito Y., Kubota M. et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection // *Brain Dev.*— 2009.— Vol. 31 (10).— P. 731—738.
29. Ilzecka J., Stelmasiak Z., Solski J. et al. Plasma amino acid percentages in amyotrophic lateral sclerosis patients // *Neuro. Sci.*— 2003.— Vol. 24 — P. 293—295.
30. Ishizaki Y., Kira R., Fukuda M. et al. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies // *Epilepsia.*— 2009.— Vol. 50 (4).— P. 761—767.
31. Jamnitski A., Bartelds G.M., Nurmohamed M.T. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept // *Ann. Rheum. Dis.*— 2011.— Vol. 70 (2).— P. 284—288.
32. Karatas H., Gurer G., Pinar A. et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection material of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis // *J. Neurol. Sci.*— 2008.— Vol. 264 (1—2).— P. 151—156.
33. Kawabe S., Ito Y., Ohta R. et al. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy // *J. Med. Virol.*— 2010.— Vol. 82 (8).— P. 1410—1415.
34. Kim Y.S., Joh T.H. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease // *Exp. Mol. Med.*— 2006.— Vol. 38 (4).— P. 333—347.
35. Kirkman N.J., Libbey J.E., Wilcox K.S. et al. Innate but not adaptive immune responses contribute to behavioral seizures following viral infection // *Epilepsia.*— 2010.— Vol. 51 (3).— P. 454—464.
36. Koenigsnecht-Talbot J., Landreth G.E. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines // *J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 25.— P. 8240—8249.
37. Kreth S., Ledderose C., Luchting B. et al. Immunomodulatory properties of pentoxifylline are mediated via adenosine-dependent pathways // *Shock.*— 2010.— P. 34 (1).— P. 10—16.
38. Lacativa P.G., Farias M.L. Osteoporosis and inflammation // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*— 2010.— Vol. 54 (2).— P. 123—132.
39. Lang F., Lang K.S., Lang P.A. Mechanisms and significance of eryptosis // *Atioxid. Redox Signal.*— 2006.— Vol. 8.— P. 1183—1192.
40. Lee J.K., Won J.S., Singh A.K. et al. Statin inhibits kainic acid-induced seizure and associated inflammation and hippocampal cell death // *Neurosci Lett.*— 2008.— Vol. 8 (3).— P. 260—264.
41. Liou J.T., Liu F.C., Mao C.C. et al. Inflammation confers dual effects on nociceptive processing in chronic neuropathic pain model // *Anesthesiology.*— 2011.— Feb 8. [Epub ahead of print].
42. Matsuura K., Kabuto H., Makino H., Ogawa N. Initial cyclosporin A but not glucocorticoid treatment promotes recovery of striatal dopamine concentration in 6-hydroxydopamine lesioned mice // *Neurosci. Lett.*— 1997.— Vol. 230 (3).— P. 191—194.
43. Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) // *Science.*— 1985.— Vol. 230 (4726).— P. 630—632.
44. Ono S., Hu J., Shimizu N. et al. Increased interleukin-6 of skin and serum in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Sci.*— 2001.— Vol. 187.— P. 27—34.
45. Ono S., Imai T., Shimizu N. et al. Decreased plasma levels of fibronectin in amyotrophic lateral sclerosis // *Acta Neurol. Scand.*— 2000.— Vol. 101.— P. 391—394.
46. Ono S., Imai T., Tshumura M. et al. Increased serum hyaluronic acid in amyotrophic lateral sclerosis: relation to its skin content // *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neurol. Disod.*— 2000.— Vol. 1.— P. 213—218.
47. Pali A.A., Paszthy B. Changes of the immune functions in patients with eating disorders // *Ideggyogy Sz.*— 2008.— Vol. 30 (11—12).— P. 381—384.
48. Patten B.M., Harati Y., Acosta L. et al. Free amino acid levels in amyotrophic lateral sclerosis // *Ann. Neurol.*— 1978.— Vol. 3.— P. 305—309.
49. Pavlovsky L., Seiffert E., Heinemann U. et al. Persistent BBB disruption may underlie alpha interferon-induced seizures // *J. Neurol.*— 2005.— Vol. 252 (1).— P. 42—46.
50. Rao R.S., Prakash A., Medhi B. Role of different cytokines and seizure susceptibility: a new dimension towards epilepsy research // *Ind. J. Exp. Biol.*— 2009.— Vol. 47 (8).— P. 625—634.
51. Remels A.H., Gosker H.R., Schrauwen P. et al. TNF-alpha impairs regulation of muscle oxidative phenotype: implications for cachexia? // *FASEB J.*— 2010.— Vol. 24 (12).— P. 5052—5062.
52. Riazi K., Galic M.A., Kuzmiski J.B. et al. Microglial activation and TNF-alpha production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2008.— Vol. 105 (44).— P. 17151—17156.
53. Ruiz Garcia V., Jobanputra P., Burls A. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2011.— Vol. 2.— CD007649.
54. Shaw S.M., Shah M.K., Williams S.G. et al. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.*— 2009.— Vol. 11 (2).— P. 113—118.
55. Simon C.O., Seckert C.K., Dreis D. et al. Role for tumor necrosis factor alpha in murine cytomegalovirus transcriptional reactivation in latently infected lungs // *J. Virol.*— 2005.— Vol. 79.— P. 326—340.
56. Simpson E.P., Henry Y.K., Henkel J.S. et al. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: a potential biomarker of disease burden // *Neurology.*— 2004.— Vol. 62.— P. 1758—1765.
57. Suarez-Santamaria M., Santolaria F., Perez-Ramirez A. et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis // *Eur. Cytokine Netw.*— 2010.— Vol. 21 (1).— P. 19—26.
58. Swardfager W., Lanctot K., Rothenburg L. et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease // *Biol. Psychiatry.*— 2010.— Vol. 68 (10).— P. 930—941.
59. Theodore W.H., Epstein L., Gaillard W.D. et al. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? // *Epilepsy.*— 2008.— Vol. 49 (11).— P. 1828—1837.
60. Turner M., Kiernan M., Leigh P., Talbot K. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis // *Lancet.*— *Neurol.*— 2009.— Vol. 8.— P. 94—109.
61. Uesugi H., Shimizu H., Maehara T. et al. Presence of human herpesvirus 6 and herpes simplex virus detected by polymerase chain reaction in surgical tissue from temporal lobe epileptic patients // *Psych. Clin. Neurosci.*— 2000.— Vol. 54 (5).— P. 589—593.
62. Van Gassen K.L., de Wit M., Koerkamp M.J., Rensen M.G. et al. Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia.*— 2008.— Vol. 49 (6).— P. 1055—1065.
63. Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy; experimental and clinical evidence // *Epilepsia.*— 2005.— Vol. 46 (11).— P. 1724—1743.
64. Yuan H.X., Wang M.Z., Wang F. Serum cytokine levels in children with febrile convulsion // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.*— 2008.— Vol. 10 (3).— P. 405—406.

Д.В. МАЛЬЦЕВ

## Фактор некроза опухоли альфа как биомаркер тяжести состояния и прогнозирования при герпесвирусной нейроинфекции с эпилептическим синдромом

**Цель** — оценить возможность использования фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в качестве информативного биомаркера тяжести состояния и прогнозирования при герпесвирусной нейроинфекции с височным эпилептическим синдромом.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу вошли 43 пациента в возрасте от 16 до 60 лет с верифицированной герпесвирусной нейроинфекцией и эпилептическим синдромом, в контрольную — 20 пациентов аналогичного возраста с эпилепсией, не связанной с герпесвирусной нейроинфекцией. Концентрацию ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (реагенты «Вектор-Бест», РФ; норма — 0—50 пг/мл).

**Результаты.** У пациентов исследуемой группы отмечена высокая концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови —  $(288 \pm 44,7)$  пг/мл, которая была достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ;  $Z < Z_{0,05}$ ). Уровень сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  более 100 пг/мл коррелирует с тяжёлым общим состоянием больного, более выраженным эпилептическим синдромом, длительным анамнезом болезни, глубоким органическим поражением головного мозга, низкой чувствительностью к противосудорожным и противовирусным препаратам и неблагоприятным прогнозом.

**Выводы.** У пациентов с герпесвирусной нейроинфекцией в виде эпилептического синдрома имеет место синдром системного воспалительного ответа, влияющий на тяжесть состояния больного, который может быть объектом терапевтических вмешательств. ФНО- $\alpha$  можно использовать как информативный биомаркер для объективной оценки тяжести состояния больного и обоснованного прогнозирования дальнейшего течения болезни у пациентов с вирус-индуцированной височной эпилепсией.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли альфа, герпесвирусы, височная эпилепсия, биомаркер.

D.V. MALTSEV

## Tumor necrosis factor alpha as a biomarker of a severe status and prognosis at herpesvirus neuroinfection with epilepsy syndrome

**Objective** – to estimate the possible use of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) as an informative biomarker of a severe status and prognosis at herpesvirus neuroinfection with temporal epilepsy syndrome.

**Methods and subjects.** The studied group (SG) consisted of 43 patients aged from 16 to 60 with a verified herpesvirus neuroinfection with epilepsy syndrome. The control group (CG) consisted of 20 patients of the similar age having epilepsy, not associated with herpesvirus neuroinfection. TNF- $\alpha$  concentration in blood serum was determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (reagents used: «Vector-Best», Russia; N = 0–50 pg/ml).

**Results.** The patients of SG marked high concentration of TNF- $\alpha$  in blood serum ( $X \pm m = 288 \pm 44.7$  pg/ml) being confidently higher than that of CG ( $p < 0.05$ ;  $Z < Z_{0.05}$ ). The level of serum TNF- $\alpha$  concentration, higher than 100 pg/ml, correlates with a patient's general severe condition, a pronounced epilepsy syndrome, a longer disease history and deep organic brain lesion as well as low-grade sensitivity to anticonvulsant and antiviral drugs and unfavorable prognosis.

**Conclusions.** Patients with herpesvirus neuroinfection in the form of epilepsy syndrome present the syndrome of a systemic inflammatory response that affects patient's state and can be an object for therapeutic intervention. TNF- $\alpha$  may be used as an informative biomarker to provide an objective evaluation of a patient's severe state as well as to make a substantiated prognosis of a further disease flow in patients with virus-induced temporal epilepsy.

**Key words:** tumor necrosis factor alpha, herpesviruses, temporal epilepsy, biomarker.



Л.І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

## Ураження нервової системи при СНІДі

Лекцію присвячено одному з найнебезпечніших захворювань людини — нейроСНІДу. Розглянуто епідеміологію, патогенез, основні клінічні форми первинних і вторинних уражень нервової системи за умови захворювання на СНІД. Основну увагу спрямовано на синдром первинного ураження — СНІД-деменцію, а також на ураження нервової системи, пов'язані з інфекціями на тлі імунодефіциту. Підкреслено необхідність ранньої діагностики неврологічних ускладнень СНІДу.

**Ключові слова:** нейроСНІД, первинні ураження, СНІД-деменція, вторинні ураження.

Поширення синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) нині набуло характеру пандемії. За даними експертів ООН, у світі щоденно інфікується вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) 16 тис. осіб. Усього носіями вірусу є понад 30,6 млн осіб. З моменту виникнення епідемії СНІДу від цього захворювання вже загинуло 11,7 млн осіб. Останніми роками щорічно від СНІДу вмирає у середньому від 2 до 2,3 млн людей, а щоденно — 1200 дітей. Найбільш небезпечна ситуація склалася в Африці, 90 % вперше інфікованих зафіксовано в країнах, які розвиваються.

Високий рівень захворюваності не лише в Африці, а й у США та країнах Європи зумовлює виключну актуальність цієї проблеми. У країнах СНД і, особливо, в Україні зростання цього показника відбувається у геометричній прогресії. Більшість носіїв ВІЛ інфікувалися шляхом ін'єкційного введення наркотиків. За оцінками міжнародних організацій, нині Україна має найгострішу епідеміологічну ситуацію серед країн Європи і СНД. За темпами розвитку епідемії ВІЛ-інфекції Україна посідає 5-те місце у світі. В нашій країні інфіковано 1 % дорослого населення. На початку 2010 р. в Україні мешкало 360 тис. ВІЛ-інфікованих, серед них 21 938 дітей. Кількість хворих на СНІД — 28 009 осіб. Щоденно в країні реєструють 48 нових випадків захворювання на ВІЛ-інфекцію. 15 866 хворих на СНІД вже померли. Більшість носіїв вірусу (77 %) — це молоді люди працездатного віку (15—49 років), мешканці міст Одеси та Миколаєва.

Відомо, що у більшості хворих на СНІД у патологічний процес залучається ЦНС. Цей факт зумовлює важливу наукову та практичну значущість вивчення особливостей механізму розвитку і клініки ураження ЦНС при СНІДі.

Частота залучення ЦНС у хворих на СНІД, за даними різних авторів, варіює від 30 до 80 %. При цьому виражені клінічні вияви неврологічної симптоматики у хворих відзначають рідше за морфологічні. Так, за матеріалами автопсії, ознаки ураження ЦНС виявляють у 80—90 % хворих, які померли від СНІДу. Клінічні ж ознаки ураження ЦНС виявляють лише у 30—40 % осіб, інфікованих ВІЛ.

Ураження ЦНС є наслідком нейротропності ВІЛ, яка схожа на його тропізм до лімфоцитів периферичної крові. У зв'язку з наявністю на поверхні гліальних клітин рецепторів CD4, які подібні до таких на Т-хелперних клітинах, ВІЛ уражає не тільки Т-лімфоцити, а й нейроглію, тому нерідко від самого початку захворювання перебігає як нейроінфекція, а виділення вірусу із спинномозкової рідини можливо практично на всіх етапах захворювання, незалежно від імунного та клінічного статусу хворого. Останніми роками в літературі висловлюють припущення про існування особливих нейротропних штамів ВІЛ. Обговорюється питання про наявність зв'язку між окремими підтипами ВІЛ та наявністю неврологічних порушень у хворих на СНІД. Таким чином, ураження ЦНС у хворих на СНІД є наслідком прямої дії ВІЛ на тканину головного та спинного мозку, виявляється вже на ранніх стадіях

захворювання і нерідко буває першою клінічною ознакою імунодефіциту, що розвивається.

На підставі вивчення автопсійного матеріалу хворих на СНІД висунуто й обґрунтовано думку, що ЦНС є провідною ділянкою, де ВІЛ спричиняє цитопатологічний ефект. Вірус потрапляє до ЦНС, подолавши гематоенцефалічний бар'єр разом з макрофагами. В ЦНС виникають:

- первинні ураження з розвитком латентної або персистуючої ВІЛ-інфекції або
- вторинні ураження із залученням до процесу моноцитів, макрофагів та мікроглії.

За ураження нейрогліальних клітин утворюються гігантські багатоядерні клітини, індуковані ВІЛ. Це супроводжується мікрогліальною реакцією, демієлінізацією, появою макрофагів та реактивних астроцитів.

Усі неврологічні вияви ураження ЦНС при СНІДі розподіляють так:

- I. Прямі ураження ЦНС вірусом імунодефіциту людини, або первинні неврологічні вияви.
- II. Вторинні ураження, зумовлені прогресуючим імунним дефектом.

#### *Первинні ураження*

- Ранні:
  - енцефалопатія, точніше ВІЛ-асоційована енцефалопатія з наступною деменцією, або СНІД-дементний комплекс;
  - гострий ранній ВІЛ-енцефаліт;
  - менінгіт;
- Пізні:
  - мієлопатія;
  - ураження периферичної нервової системи.

#### *Вторинні ураження*

- Спричинені найпростішими
- Спричинені вірусами
- Спричинені грибами
- Спричинені бактеріями
- Пухлини та цереброваскулярні порушення.

#### **ВІЛ-асоційована енцефалопатія СНІД-дементний комплекс**

Найчастішим синдромом первинного ураження ЦНС при СНІДі є комплекс СНІД-деменція, який виявляють у 2/3 хворих. У 25 % спостережень цей симптомокомплекс виникає в інфікованих без розгорнутої картини СНІДу, в тому числі у тих, у кого діагноз встановлено на підставі імунологічних тестів. Причиною СНІД-деменції є поширене прогресуюче ураження головного мозку у вигляді багатоглинистого гігантоклітинного лейкоенцефаліту з демієлінізацією та проліферацією астроглії. У більшості випадків кора мозку залишається відносно збереженою, без виражених порушень цитоархітекτονіки й «випадіння» нейронів. Це дає підставу розглядати СНІД-деменцію як «підкіркову».

**Клініка.** Для СНІД-деменції характерне поєднання порушень пізнавальних та поведінкових функцій з руховими розладами. На початковій стадії хворі скаржаться на сонливість, порушення концентрації уваги, розлади пам'яті. Вогнищева неврологічна симптоматика при цьому може не виявлятися. Спостерігають лише невелику гіперрефлексію, появу субкортикальних рефлексів, незначне підвищення м'язового тонуусу кінцівок. Згодом виникають апатія та індіферентність до свого стану, які інколи перебігають за типом реактивної депресії. Пізніше приєднуються рухові розлади, м'язова слабкість, атаксія, тремтіння, окорухові розлади, епілептичні припадки. При домінуванні ураження екстрапірамідної системи виникає класичний синдром паркінсонізму, але без характерного тремтіння.

При розгорнутій картині виникають мутизм, паралегії, порушення функції органів таза.

Перебіг СНІД-дементного комплексу непрогнозований. Клінічна симптоматика може тривалий час зберігатися стабільною, а інколи швидко прогресує, і хворі помирають вже на ранній стадії синдрому. Середня тривалість життя у хворих з вираженою СНІД-деменцією становить 3 міс.

**Діагностика.** На комп'ютерній (КТ) або магнітно-резонансній (МРТ) томограмі головного мозку виявляють атрофію кори з розширенням шлуночків мозку. На ЕЕГ — дифузні зміни у вигляді сповільнення ЕЕГ-активності.

#### **Гострий ВІЛ-енцефаліт, або менінгоенцефаліт**

Гострий ВІЛ-енцефаліт, або менінгоенцефаліт, — це найгостріша і найбільш рідкісна форма ураження ЦНС при СНІДі. Розвиток ВІЛ-менінгоенцефаліту збігається в часі або передуює зміні серологічних показників. На початку розвитку цієї форми можливі психічні розлади, порушення свідомості аж до коми, епілептичні припадки. Неврологічна симптоматика за кілька тижнів може повністю зникнути.

КТ-ознаки ураження мозку зазвичай відсутні. Диференційну діагностику слід проводити з енцефалітом, спричиненим вірусом простого герпесу. Для цього у спинномозковій рідині визначають рівень антитіл до вірусу герпесу та ВІЛ.

#### **Атиповий асептичний менінгіт**

Атиповий асептичний менінгіт може виникати до початку розгорнутої картини СНІДу і перебігати гостро з підвищенням температури тіла, головним болем, менінгеальними ознаками. Інколи при цьому уражаються черепні нерви (V, VII, VIII). У спинномозковій рідині виявляють мононуклеарний плеоцитоз.

Інший варіант перебігу менінгіту — латентний, головною ознакою якого є головний біль та незначний плеоцитоз у лікворі.

Симптоматика зазвичай зникає за 1—4 тиж навіть без лікування. На КТ не виявляють змін.

### Вакуольна мієлопатія

Проявом первинного ураження ЦНС при СНІДі є вакуольна, або спонгіоформна мієлопатія. Вона може виникати ізольовано або поєднуватися з хронічною СНІД-деменцією. За даними автопсії, мієлопатія трапляється у 20 % випадках. При такому ураженні процес охоплює переважно бічні та задні канатики спинного мозку, здебільшого в грудних сегментах.

Клінічно мієлопатія виявляється спастичним нижнім парапарезом та сенсорною атаксією при порушенні глибокої чутливості. Перебіг цієї форми нейроСНІДу — прогресуючий. Клінічні вияви можуть бути від легких порушень ходи до параплегії з порушенням функції тазових органів.

Диференційний діагноз проводять з мієлітом, спричиненим вірусом простого або оперізувального герпесу, цитомегаловірусом (ЦМВ), та зі спінальною формою розсіяного склерозу.

### Ураження периферичної нервової системи при СНІДі

Ураження периферичної нервової системи (ПНС) — це досить частий варіант неврологічного ураження при СНІДі. Аналіз клінічних спостережень, даних ЕМГ та біопсії м'язів свідчить про ураження ПНС у 88 % випадків. Виявлення ВІЛ у периферичних нервах розглядається як підтвердження можливості первинного ураження ПНС при СНІДі.

Периферична невротія може виникнути на будь-якій стадії захворювання. Найчастіше вона має характер **сенсорної невротії**. Найпоширенішими скаргами є біль та парестезії у ногах. Об'єктивно виявляють зниження колінних рефлексів. Вважають, що при цій формі переважно уражаються нейрони спінальних гангліїв із залученням до процесу шляхів Голля в задніх канатиках.

Інший варіант ураження ПНС — це **сенсорно-моторна невротія** з поєднанням чутливих та рухових порушень.

Може виникати запальна **дем'єлінізуюча периферична невротія**, яка нагадує синдром Гійєна — Баре. Однак більшість вчених вважають цю форму наслідком вторинних змін ПНС на тлі імунодефіцитного стану. В лікворі виявляють підвищений вміст білка та плеоцитоз.

Ще одна форма ураження ПНС при СНІДі — **мононевротія** черепних або спінальних нервів, але вона частіше буває першим проявом ураження з наступним розвитком поліневротії.

Для міопатії при СНІДі характерні міалгії та м'язова слабкість у проксимальних відділах кінцівок. Вміст креатинфосфокінази при цьому підвищений. При біопсії м'язів виявляють некроз м'язових волокон та запальні інфільтрати.

### Ураження нервової системи, пов'язані з інфекціями на тлі імунодефіциту

Розвиток численних інфекцій, які перебігають з тяжким поширеним ураженням різних відділів ЦНС та ПНС на тлі глибокого пригнічення імунітету, є однією з найхарактерніших особливостей розгорнутої стадії клінічного перебігу СНІДу. З вірусних інфекцій на перший план виходять ЦМВ, вірус простого та оперізувального герпесу, паповавірус, з протозойних — токсоплазма, з грибкових — роду *Candida*, з бактеріальних — атипіві мікобактерії. Описано випадки поєднання вірусного, грибкового та протозойного ураження нервової системи при СНІДі. Прижиттєва діагностика таких випадків значно ускладнена.

**Токсоплазмозні ураження** нервової системи є досить поширеними. За умови розвитку імуносупресивного стану відбувається ендогенна реактивація токсоплазми, яка в нормальних умовах може міститися в головному мозку в неактивній, інкапсульованій формі. При розвитку такого захворювання в головному мозку утворюються множинні запальні вогнища в півкулях або мозочку. Церебральний токсоплазмоз може виявлятися клінічною картиною менінгіту, менінгоенцефаліту або псевдотуморозного ураження мозку. Виникають різноманітні порушення рухової та чутливої функції, мовні розлади, мозочкова симптоматика, судомні напади. Можуть порушуватися зір, психіка.

Для діагностики велике значення має КТ, яка дає змогу виявити багатоголишкове ураження різних відділів головного мозку, ознаки внутрішньої гідроцефалії. Проте цей метод не є специфічним. Також застосовують ЕЕГ, під час якої реєструють дифузні зміни біоелектричної активності і вогнищеві відповідно до локалізації осередків. У лікворі виявляють неспецифічні запальні явища у вигляді плеоцитозу та підвищеного вмісту білка. Кінцевий прижиттєвий діагноз може бути встановлено після стереотаксичної біопсії за допомогою гістологічних та імунологічних досліджень.

**Цитомегаловірусна інфекція** спричиняє приблизно 25 % випадків інфекційних уражень нервової системи при СНІДі. Вона може призводити до розвитку підгострого енцефаліту на будь-якій стадії захворювання. Клінічна картина його схожа з проявами ВІЛ-енцефаліту. На КТ також можуть виявлятися розширення шлуночків, атрофія кори, вогнища зниженої щільності у білій речовині півкуль мозку. Переважно уражаються перивентрикулярні відділи великого мозку. Діагноз підтверджується виявленням антитіл до ЦМВ у лікворі та цитомегалічних клітин з типовими внутрішньоядерними включеннями — у біоптатах мозку.

ЦМВ може бути причиною розвитку прогресуючої полірадикулопатії з переважним ураженням поперекових і крижових корінців. Клінічно вона виявляється парестезіями у крижовій ділянці.

Також описано мононевропатії передніх корінців і черепних нервів (зокрема VI пари) з розвитком парезів без порушень чутливості.

**Вірус простого герпесу** може призводити до розвитку енцефаліту, клінічна симптоматика якого при СНІДі суттєво не відрізняється від такої класичного герпетичного енцефаліту. На КТ та ядерно-магніторезонансних томограмах виявляють вогнища зниженої щільності у скроневих ділянках мозку.

Віруси групи герпесу можуть призводити до розвитку радикалітів, гангліонітів з появою висипки у зоні уражених сегментів, міелорадікулітів.

**Паповавірус** (група поліомавірусів) у латентному стані міститься у 80 % здорових дорослих осіб. Він перебуває в неактивному стані у кістковому мозку, нирках, лімфоїдній тканині. Вперше описаний у 1958 р. і виділений у 1971 р. від людини, за ім'ям якої його назвали, — JCV. За будь-якого імунodefіцитного стану, включаючи й СНІД, він призводить до розвитку прогресуючої багатовогнищевої лейкоенцефалопатії, яка клінічно виявляється психічними (когнітивними) порушеннями у поєднанні з вогнищевою неврологічною симптоматикою у вигляді парезів, афазій, атаксії, зорових порушень, судом. Симптоматика зазвичай прогресує аж до летального наслідку. Морфологічним субстратом таких порушень є багатовогнищевий процес демієлінізації у білій речовині великого мозку, переважно в півкулях, стовбурі та мозочку. На МРТ виявляють гіперінтенсивні вогнища у T2- і гіпоінтенсивні — у T1-зваженому зображенні, для яких не характерні набряк, мас-ефект і накопичення контрастної речовини (рисунок). Зміни ЕЕГ та спинномозкової рідини не є специфічними, тому діагноз підтверджують біопсією з виявленням характерних для паповавірусу внутрішньоядерних включень в олігодендроцитах та антитіл до цього вірусу — у лікворі.

Серед **грибкових уражень** найчастіше трапляються криптокок та види роду *Candida*. Криптокок призводить до розвитку менінгоенцефаліту, який спостерігають у 10 % випадків неврологічних уражень при СНІДі. Криптокок потрапляє до мозку з легень гематогенним шляхом і найчастіше локалізується у периваскулярних ділянках кори мозку та підкіркових вузлів. Криптококовий менінгоенцефаліт виявляється підгострим перебігом, збільшенням головного болю та розвитком менінгеальних симптомів. Інколи мають місце втрата свідомості, судоми, психічні розлади. Для діагностики має значення виявлення антигенів капсули криптококу у спинномозковій рідині.

При **кандидозі** розвиваються менінгіти та абсцеси мозку. Останні можуть виникнути також при аспергільозі. Клінічна симптоматика мало відрізняється від такої неспецифічних запальних процесів.

**Бактеріальні інфекції** у хворих на СНІД трапляються рідше. Їхніми збудниками можуть бути міко-

бактерії туберкульозу і атипові мікобактерії — *E. coli*, сальмонели, біда трепонема. Внаслідок інфекції розвиваються менінгіти або формуються туберкуломи, абсцеси мозку.

### Пухлини ЦНС

Найчастіше трапляється **первинна злоякісна лімфома головного мозку** — у 5 % хворих на СНІД. Клінічна картина може бути різноманітною: психічні розлади, які нагадують комплекс СНІД-деменція, головний біль, судоми, геміпарези, афатичні розлади. Інколи первинні лімфоми можуть перебігати асимптомно і їх виявляють лише на розтині. КТ з контрастуванням виявляє мас-ефект, що є характерним для пухлини.

Рідше ураження нервової системи може відбуватися при **системній лімфомі**. За наявності цього захворювання залучення ЦНС до патологічного процесу має місце у 26—50 % хворих. Уражаються оболонки мозку з розвитком карциноматозного менінгіту та невропатії черепних нервів, а також речовини головного та спинного мозку з явищами їхньої компресії.

Ураження мозку системною **дисемінованою саркомою Капоші** спостерігається надзвичайно рідко, хоча це досить поширене пухлинне ураження хворих на СНІД. Причини цього повністю не з'ясовано, але відомо, що пухлина Капоші виникає з ендотеліальних клітин лімфатичних судин, яких у нервовій системі немає. Первинно пухлина найчастіше виникає у легенях, а ураження ЦНС має метастатичний характер.



**Рисунок.** МРТ хворого на прогресуючу багатовогнищеву лейкоенцефалопатію

### Порушення мозкового кровообігу у хворих на СНІД

У 10 % хворих на СНІД можуть виникати цереброваскулярні ускладнення як ішемічного, так і геморагічного характеру. Є дані, що частота інсульту в осіб віком менш ніж 45 років, інфікованих ВІЛ, у 40 разів перевищує загальну частоту інсультів у популяції осіб того ж віку. Ішемічні порушення можуть бути транзиторними або органічними з формуванням інфарктів мозку. Це має велике значення у діагностиці порушень мозкового кровообігу в осіб без наявного причинного фактора.

Інфаркти мозку можуть виникати внаслідок периваскулярних запальних змін при СНІД-енцефалопатії, розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, тромбоцитопенії, розриву мікотичних аневризм, крововиливів у пухлину мозку — саркому Капоші.

Ефективних методів лікування СНІДу не існує. Призначають протівірусні (протиретровірусні) препарати, які пригнічують реплікацію вірусу і дають змогу затримати прогресування захворювання, наприклад, зидовудин, Віразол. Септичні ускладнення лікують антибіотиками. Використовують також антимікотичні препарати та іншу симптоматичну терапію.

Таким чином, спектр неврологічних ускладнень ВІЛ-інфекції є широким. Залучаються практично всі відділи нервової системи, що є однією з основних причин інвалідизації та летальних наслідків у разі ВІЛ-інфекції. Відповідальність лікаря за діагностику неврологічних ускладнень СНІДу досить висока, тому що деякі з них підлягають лікуванню і таким чином можна подовжити життя хворих, хоча саме захворювання в цілому залишається невиліковним.

### Література

1. Белоусова А.К., Дунайцева В.Н. Инфекционные болезни с курсом ВИЧ-инфекции и эпидемиологии.— К.: Фенікс, 2011.— 364 с.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.— М.: Медицина, 2001.— Т. 1.— С. 399—408.
3. Віничук С.М., Дубенко Є.Г., Мачерет Є.Л. та ін. Нервові хвороби.— К.: Здоров'я, 2001.— С. 386—388.
4. Хоффман К., Роктрох Дж.К., Кампс Б.С. Лечение ВИЧ-инфекции.— М.: Медицина, 2005.— 581 с.
5. Яковлев Н.А., Жулев Н.М., Слюсарь Т.А. НейроСПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе.— М.: МИА, 2005.— 278 с.

Л.И. СОКОЛОВА

### Поражения нервной системы при СПИДе

Лекция посвящена одному из самых опасных заболеваний человека — нейроСПИДу. Рассмотрены эпидемиология, патогенез, основные клинические формы первичных и вторичных поражений нервной системы при заболевании СПИДом. Основное внимание уделено синдрому первичного поражения — СПИД-деменции, а также поражениям нервной системы, связанным с инфекциями на фоне иммунодефицита. Подчеркнута необходимость ранней диагностики неврологических осложнений СПИДа.

**Ключевые слова:** нейроСПИД, первичные поражения, СПИД-деменция, вторичные поражения.

L.I. SOKOLOVA

### Nervous system impairment with AIDS

The article deals with one of the most dangerous human disease – neuroAIDS. The epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations of primary and secondary nervous system lesions with AIDS are disclosed. Much prominence is given to primary lesion syndrome such as AIDS-dimension and nervous system impairments connected with infections against the background of immunodeficiency. The importance of early diagnostics of AIDS neurological complications is signified in the article.

**Key words:** neuroAIDS, primary impairments, AIDS-dimension, secondary impairments.



Н.И. ЛИСЯНЫЙ

ГУ «Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова  
АМН Украины», Киев

## Стволовые нервные клетки головного мозга и иммунная система

В обзоре литературы проанализированы исследования последних лет, посвященные стволовым нервным клеткам взрослого головного мозга. Неонейрогенез во взрослом мозге происходит в определенных зонах: субвентрикулярной области и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа. В этих зонах содержатся мультипотентные и самоподдерживающиеся стволовые клетки, которые регулируются факторами роста и цитокинами иммунной системы. Наиболее изучены хемокины CCL-2, CXCL-12, интерлейкин-4 и -6,  $\gamma$ -интерферон и фактор некроза опухоли  $\alpha$ . Эти вещества определяют пролиферацию и выживаемость, а также миграцию и дифференцировку стволовых нервных клеток. Сегодня цитокины и хемокины рассматривают как новый класс нейромодуляторов, регулирующих функции стволовых клеток во взрослом мозге.

Таким образом, цитокины иммунной системы организма являются важным регулятором пролиферации и миграции стволовых нервных клеток, а иммунная система — регулятором нейрогенеза в нишах взрослого мозга.

**Ключевые слова:** стволовые нервные клетки взрослого головного мозга, биологические ниши, хемокины, интерлейкины, интерфероны, миграция, пролиферация.

Последние достижения молекулярно-клеточной биологии, такие как расшифровка генома человека, культивирование клеток, искусственное оплодотворение, явились основанием для революционных изменений в медицине, в частности для оптимистического взгляда на возможное качественное улучшение лечения многих заболеваний человека. Среди достижений в области фундаментальных, молекулярно-клеточных исследований конца XX в. особое место занимают успехи в изучении стволовых клеток человека и их использование регенеративной медициной в различных областях медицинской практики. В настоящее время изучают свойства стволовых нервных клеток (СНК), выясняют возможности их клинического применения при многих хронических прогрессирующих заболеваниях нервной системы, при острых повреждениях головного мозга.

Повышенный интерес к СНК наблюдается уже более 40 лет, и это связано, с одной стороны, с наличием в структуре нервных заболеваний большого количества врожденных нарушений нервной системы, в частности детского церебрального па-

ралича, увеличением количества хронических прогрессирующих психоневрологических заболеваний метаболического, воспалительно-дегенеративного, аутоиммунного характера, таких как паркинсонизм, рассеянный склероз, эпилепсия, старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, шизофрения, последствия перенесенной черепно-мозговой травмы, инсульта и т. д. С другой стороны, повышенный интерес к СНК обусловлен низкой эффективностью современных методов лечения многих заболеваний нервной системы и надеждой на то, что клеточная терапия стволовыми клетками или их производными (прогениторами) позволит улучшить результаты. Большое количество различных экспериментально-клинических исследований СНК способствовало разработке технологий получения этих клеток: из эмбрионального материала, пуповинной крови тканей взрослого человека, жировой ткани, костного мозга и т. д. Получены первые результаты клинического применения этих клеток, определены показания и противопоказания к их применению, выявлены побочные эффекты их применения. Результаты разносторонних ис-

следований обобщены в многочисленных обзорах и монографиях [1—4].

Учитывая этические, юридические, медико-технологические сложности получения стволовых клеток из тканей эмбриона и плода человека после проведения медицинских аборт, в настоящее время уделяется большое внимание получению стволовых клеток из тканей взрослого организма, что привело к возникновению нового научного направления — изучение свойств стволовых клеток взрослого организма как с целью получения материала для клеточной терапии, так и с целью стимуляции этих клеток к регенерации поврежденных тканей собственного организма. О наличии стволовых клеток во взрослом организме было известно давно. В костном мозге, коже, печени эти клетки отвечают за регенерацию и восстановление соответствующих органов.

Долгое время отрицалась возможность образования новых нейронов во взрослом мозге, а пролиферирующие клетки мозга, выявляемые в головном мозге взрослых организмов, относили к глиальным клеткам, функция которых заключалась в поддержании жизнедеятельности нейронов. Лишь в 70—80-х годах прошлого столетия было впервые доказано наличие новых микроглиальных клеток в тельцефалоне взрослых птиц, показана их перестройка [5, 28]. После многих критических и пессимистических публикаций на тему возможности неогенеза у взрослых особей было признано, что у многих видов животных (мышей, крыс, свиней, коров, птиц и приматов) он возможен во взрослый период жизни [6, 7, 26, 63]. Было показано, что у человека, как и у других позвоночных животных, образуются новые нейроны в специальных зонах мозга [25, 55], откуда они мигрируют по паренхиме мозга.

Во взрослом мозге неогенез возможен только в определенных областях: в субвентрикулярной зоне и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа мозга, где локализованы стволовые нервные клетки взрослого мозга (СНКВМ). Эти клетки похожи на эмбриональные стволовые клетки и являются самоподдерживающейся популяцией с мультипотентными свойствами. Активность их регулируется большим количеством молекул, сигналов от окружающих клеток, среди которых наиболее важными являются эпидермальный, фибробластный и тромбоцитарный факторы роста и ряд нейротрофинов, которые нужны также для поддержания эмбриональных клеток [5, 29, 30].

Также показано, что и другие факторы организма и микроокружения СНКВМ имеют большое значение как для определенного гомеостатического поддержания уровня этих клеток в так называемых нишах, местах их физиологического расположения, так и для стимуляции их к дифференцировке и миграции в места повреждения мозга.

Особую роль в направленной регуляции СНКВМ играют цитокиновые медиаторы иммунной системы, а именно хемокины и интерлейкины.

СНКВМ, локализованные в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и зубчатой извилины гиппокампа, по структуре и молекулярным характеристикам напоминают астроциты [29]. Астроцитарные СНКВМ субвентрикулярной зоны подразделяют на несколько типов: В-1, клетки, которые делятся и поддерживают популяцию СНКВМ в нишах, а также могут начинать пролиферировать и дифференцироваться в так называемые клетки С-типа — транзиторные, мигрирующие, прогениторные. Последние превращаются в нейробласты — А-тип клеток, которые, в свою очередь, мигрируют по радиальному миграционному пути в обонятельную луковицу, где превращаются в интернейроны [7, 44, 45]. Клетки В- и С-типа также генерируют олигодендроциты и мигрируют в мозолистое тело и *fimbria formic* [29, 45].

Роль вновь образованных интернейронов из СНКВМ субвентрикулярной зоны пока до конца не ясна. Они находятся в обонятельной луковице и, вероятно, выполняют функции этого органа. Мигрируют ли эти клетки из обонятельной луковицы и в каком направлении, пока четко не установлено [30, 60].

СНКВМ, локализованные в гранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа, имеют отличия от СНКВМ, локализованных в субвентрикулярной зоне, хотя морфологически они представлены радиальными астроцитами (В-тип клеток). Этот тип клеток ассиметрически делится и образует Д-тип клеток, которые являются нейрональными прогениторами [57, 58]. Клетки Д-типа проходят несколько стадий созревания (Д-1, Д-2, Д-2п, Д-3) и дифференцируются в гранулярные нейроны зубчатой извилины [57, 58]. Часто СНКВМ субгранулярной зоны зубчатой извилины называют нейрональными прогениторами вместо СНК. Функция этих вновь образованных нейронов заключается в формировании памяти, обеспечении способности к обучению, вероятно, они имеют отношение к развитию депрессии [29]. Дальнейшая миграция прогениторов и новообразованных нейронов по мозговым структурам остается пока недостаточно изученной.

Таким образом, как в субвентрикулярной области боковых желудочков, так и в субгранулярной зоне зубчатой извилины СНКВМ не только сохраняются, но и подвержены дифференцировке и миграции под действием определенных сигналов, исходящих от микроокружения.

Факторы роста стимулируют пролиферацию СНКВМ в нишах [29, 30], в частности, фибробластный фактор роста усиливает пролиферацию вновь образовавшихся нейронов [38], тромбоцитарный фактор роста вызывает дифференцировку в сторону олигодендроцитов и астроцитов [35],

трансформирующий фактор роста  $\beta$  стимулирует генерацию как нейронов, так и астроцитов [20].

Некоторые факторы роста оказывают избирательное действие на СНКВМ. Так, показано, что мозгозависимый нейротрофический фактор роста не влияет на субвентрикулярные нейроны у взрослых мышей [27] и, наоборот, стимулирует генерацию нейронов в субгранулярном слое зубчатой извилины [27, 57, 58].

В последние годы интенсивно изучается влияние факторов иммунной системы на нейрогенез у взрослых. Во многих работах показано, что цитокины и иммуномодулирующие пептиды вовлекаются в межклеточное взаимодействие с СНКВМ [46, 47]. Эти функционально важные молекулы иммунной системы присутствуют во многих ядерных клетках организма, но преимущественно они синтезируются клетками иммунной системы, макрофагами и лимфоцитами, а также эндотелием сосудов [17]. Первое место занимают нейротрофические интерлейкины — ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ),  $\gamma$ -интерферон [48]. Особое влияние на СНКВМ оказывают хемокины — группа небольших по размеру цитокинов, синтезируемых клетками разных органов, преимущественно клетками иммунной системы. Они ответственны за миграцию клеток иммунной системы в очаг воспаления или повреждения. Не существует единой классификации хемокинов, их условно разделяют на четыре группы: СХС-хемокины ( $\alpha$ -хемокины) — ответственные за миграцию нейтрофилов, макрофагов, НК-клеток и дендритных клеток, С-хемокины ( $\gamma$ -хемокины) — ответственные за привлечение предшественников Т-клеток, СХЗС-хемокины ( $\sigma$ -хемокины), влияющие на различные клетки и обладающие адгезивными свойствами [17].

Семейство хемокинов состоит из более чем 50 белков, секретируемых различными ядерными клетками организма. Для каждого из этих белков на клетках имеются соответствующие рецепторы. Синтез хемокинов преимущественно связан с клетками иммунной системы, эндотелием сосудов, макрофагами, то есть с клетками, участвующими в иммунных реакциях организма и воспалениях. Недавно было установлено, что хемокины играют также важную роль в функционировании нервной системы в норме и при патологии. Показано, что хемокины и их рецепторы экспрессируются на нейронах и астроглии в нишах СНКВМ, а также на СНКВМ при различных патологических состояниях, что позволило их отнести к нейромодуляторам [45, 46, 69]. Более того, филогенетически некоторые хемокины возникли раньше иммунной системы, и они экспрессируются на нервных клетках, где выполняют нейрорегуляторную роль. Так, установлено, что хемокин CXCL-12/SDF-1 и его рецептор CXCR-4 экспрессируются конституционно на

нервных клетках [9, 61, 62] и регулируют миграцию СНК в головном мозге [12, 47, 53]. Посредством рецептора CXCR-4 регулируется не только миграция СНКВМ, но и рост аксонов на прогениторах и их превращение в нейроны [39, 52]. Установлено, что хемокин CXCL-12 и его рецептор экспрессируются на клетках взрослого мозга в зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне, тогда как на СНКВМ и юных гранулярных прогениторах экспрессируются рецепторы к этому цитокину CXCR-4 [64]. Хемокин CXLL-12 накапливается в терминалях интернейронов зубчатой извилины и при деполяризации нейронов освобождается примерно так же, как гамма-аминомасляная кислота в синаптическую щель, воздействует на рецепторы CXCR-4 СНКВМ и стимулирует их миграцию [48].

На СНКВМ экспрессируются, помимо CXCR-4, и другие рецепторы, а именно рецепторы хемокинов CCR-2 и CCL-2/MCP [63]. Синтез хемокинов в мозге зависит от вида развивающейся патологии. Так при травме паренхимы мозга усиливается синтез хемокинов CXCL-12 и CCL-2 [12, 35, 41], что способствует миграции в очаг поражения СНКВМ и усилению процессов регенерации после травмы мозга. В зависимости от ситуации в очаге повреждения мозга, хемокины синтезируются, помимо нейронов, еще клетками микроглии, астроглии и эндотелиальными клетками капилляров [27, 29, 50]. Нейрональные прогениторы и СНКВМ являются мишенью для этих и других цитокинов, которые выделяются преимущественно активированными микроглиальными клетками при инсульте, травме мозга, рассеянном склерозе и т. д. [48, 52].

Синтез и секреция хемокинов в очаге повреждения мозга в условиях патологии направлены не только на активацию и миграцию СНКВМ, но и на нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, усиленную миграцию в мозг лейкоцитов и клеток иммунной системы, инфильтрацию ткани мозга сывороточными белками и т. д. Считается, что эта комплексная, координированная хемокиновая регуляция патологического процесса в мозге направлена в одних случаях на восстановление нарушенных функций мозга, а в других — на дальнейшее прогрессирование патологического процесса [30, 48, 65]. Это делает хемокины центральными регуляторами в мозге как процессов повреждения, так и регенерации ткани мозга [47, 48, 52]. Хемокины, вырабатываемые как нейронами, так и микроглией, являются важным элементом связи между нервной и иммунной системой при различных видах патологии. Если раньше считали, что нейроны — это пассивные участники патологических воспалительных процессов, протекающих в мозге, то в недавних работах показано, что именно нейроны дают сигнал микроглии к активации, что, в свою очередь, запускает хемокиновый каскад [15, 16]. Так, хемокин CCL-21, в отли-

чие от синтезируемого постоянно конституционно-го хемокина CXCL-12, вырабатывается нейронами лишь в условиях опасности, стресса в начале развития патологии, он активирует микроглию, которая запускает синтез других хемокинов и цитокинов. При ишемии мозга у мышей в случае окклюзии средней мозговой артерии кортикальные нейроны, расположенные в зоне пренумбры ишемического очага, вырабатывали хемокин CCL-21 [15, 16, 49, 50]. Аналогичная картина отмечена и при травме спинного мозга [68]. Активация синтеза этого хемокина была замечена уже через 2 ч после ишемии [15, 49]. Хемокин CCL-21, как и другие хемокины, выделяется из больших везикулярных нейронов в пресинаптическую щель, из которой взаимодействует с рецепторами на других клетках [23, 24, 53].

Таким образом, в мозге происходят сложные взаимодействия между различными типами нервных и иммунных клеток посредством хемокинов и цитокинов, что приводит к активации нейрогенеза, стимуляции СНКВМ к пролиферации, миграции и дифференцировке.

Учитывая то, что головной мозг является иммунологически изолированным органом, в который селективно проникают лишь отдельные молекулы и клетки, за исключением тех зон мозга, где гематоэнцефалический барьер отсутствует или его функции снижены, поступление в мозг иммунных клеток и цитокинов возможно лишь при нарушении физиологических условий функционирования мозга [17, 32, 65].

Как отмечалось выше, после любого повреждения ткани мозга или воспалительного процесса происходит активация микроглиальных клеток и астроцитов, которые выделяют, кроме хемокинов, провоспалительные цитокины, активно привлекающие в мозг иммунные клетки. Последние начинают продуцировать собственные цитокины — интерфероны, цитотоксические соединения (в частности перекиси и оксид азота), что обуславливает, с одной стороны, гибель части нервных клеток и

завершение воспалительного процесса, с другой — стимуляцию СНКВМ, их миграцию в очаг повреждения и развитие регенеративных процессов в мозге [24, 48, 65]. Хемокины стимулируют миграцию СНКВМ из ниш, указывают направление миграции в очаг повреждения и стимулируют дифференцировку СНКВМ [29, 48]. Небольшой срок исследований в этом направлении и при этом большое количество цитокинов, интерлейкинов и хемокинов объясняют отсутствие в литературе полного представления об их влиянии на СНКВМ, хотя отдельные цитокины избирательно воздействуют не только на определенные этапы нейрогенеза, но и на СНКВМ различной локализации. Действие некоторых цитокинов на СНКВМ суммировано в таблице. Так, ИЛ-6 не связывается с СНКВМ, поскольку они не экспрессируют рецепторы для этого цитокина. Однако стимуляция СНКВМ *in vitro* ИЛ-6 или введение этого цитокина животным в мозг вызывают пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток в глутаматергические нейроны и олигодендроциты [33]. Гамма-интерферон — ведущий цитокин, секретируемый Т-лимфоцитами, обладает двойным действием на СНКВМ: способствует нейрональной дифференцировке и росту нейритов мышинных СНК [35] и человеческих нейробластов [37]. Нейрональная дифференцировка, вызванная  $\gamma$ -интерфероном, происходит после активации Jun N-терминального киназного пути передачи внутриклеточного сигнала СНКВМ [37, 55, 67]. Этот внутриклеточный путь передачи активационного сигнала характерен не только для СНКВМ, но и для эмбриональных стволовых и опухолевых стволовых клеток [29], что свидетельствует о том, что как эмбриональные, так и взрослые стволовые клетки имеют одинаковые внутриклеточные сигнальные пути активации. Однако  $\gamma$ -интерферон, несмотря на стимулирующее, дифференцирующее действие на прогениторы нервных клеток и нейробласты, способен тормозить пролиферацию и угнетать выживаемость СНКВМ в нишах, то есть обладает иммуносупрессивным дей-

Т а б л и ц а

Влияние цитокинов на стволовые нервные клетки взрослых (по O. Gonzalez-Peters, 2010)

Цитокин	Биологический эффект
ИЛ-4	Усиление образования олигодендроцитарных предшественников
ИЛ-6	Стимуляция <i>in vitro</i> дифференцировки глутаматергических нейронов и олигодендроцитов
CCL-2	Нейрональная дифференцировка СНКВ в гиппокампе
ФНО- $\alpha$	Угнетение нейрогенеза и усиление миграции СНКВ
ИНФ- $\gamma$	Подавление пролиферации и выживания СНКВ Стимуляция дифференцировки СНКВ в нейроны, стимуляция роста нейритов
Макрофагстимулирующий протеин	Усиление миграции нейрональных прогениторов
Инсулиновый фактор роста	Стимуляция пролиферации СНКВ в зубчатой извилине гиппокампа

ствием на СНКВМ в период их нахождения в нишах [29, 67].

Введение травмированным животным генетически модифицированных эмбриональных стволовых клеток с включенным в геном клетки ИЛ-10 приводило к более быстрым ремиелинизации и восстановлению мозга после травмы, чем введение интактных эмбриональных клеток. Это указывает на стимулирующее действие вырабатываемого этими клетками ИЛ-10 на СНКВМ [67].

Действие цитокинов на СНКВМ может реализовываться как прямо, так и опосредованно через другие клетки. Показано, что микроглия, активированная ИЛ-4, индуцирует преимущественно дифференцировку в олигодендроциты, тогда как активированная интерфероном микроглия — в нейроны [18]. При активации микроглии возможна выработка различных цитокинов и факторов роста. Показано, что активированная микроглия продуцирует инсулиновый фактор роста (ИФР), который включает кинзозависимые сигнальные пути активации клеток и стимулирует неонейрогенез в субгранулярной зоне гиппокампа [19]. Имеются противоречивые данные о влиянии на СНКВМ ФНО- $\alpha$ . Одни авторы отмечают тормозящее влияние этого цитокина на нейрогенез у взрослых [14], другие — усиление миграции и дифференцировку при избытке ФНО- $\alpha$ . Эффект последнего реализуется через экспрессию хемокина СМР-1 микроглией и астроцитами, которые индуцируют миграцию СНКВМ после связывания с рецептором ССL-2 на стволовых клетках [56, 59]. Хемокин ССL-2 преимущественно влиял на нейрональную дифференцировку СНКВМ в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа [42].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что во взрослом организме возможен неонейрогенез, что стволовые клетки взрослого мозга способны самоподдерживаться и дифференцироваться в различных направлениях, они участвуют во взаимодействии с другими клетками мозга, в первую очередь с микроокружением в нишах, астро- и микроглией, а также с клетками иммунной системы, которые проникают в паренхиму мозга вследствие воспаления и повреждения ЦНС. Эти взаимодействия между СНКВМ и клетка-

ми иммунной системы могут быть прямыми — через систему про- и противовоспалительных цитокинов и опосредованными — через резидентные иммунные клетки мозга, в частности микроглию, возможно, астроциты. Установлена определенная «специализация» в действии интерлейкинов и хемокинов, которая проявляется следующими феноменами: 1) стимуляция или подавление пролиферации и дифференцировки СНКВМ в нишах; 2) стимуляция или подавление миграции СНКВМ и дифференцировки на этапе прогениторных постстволовых клеток; 3) влияние на конечную дифференцировку в олигодендроциты или нейроны, точнее в интернейроны; 4) избирательность действия цитокинов на СНКВМ из разных биологических ниш.

Пока что получены лишь первые результаты и на многие вопросы, связанные с природой СНКВМ, ответа нет. Например, что происходит с этими клетками при старении организма, атеросклерозе? Почему они не предупреждают паркинсонизм, слабоумие? Почему функция образования зрелых олигодендроцитов при рассеянном склерозе не сохраняется? Каким образом они мигрируют в мозг? Все ли нейронные сети и ядра мозга способны восстанавливать СНКВМ или функция неонейрогенеза ограничена?

Отдельным направлением в изучении СНКВМ является исследование связи СНКВМ с глиальными опухолями головного мозга, в частности глиобластомами и медуллобластомами, при которых установлена трансформация СНКВМ в так называемые опухолевые стволовые клетки [3]. Вероятно, будут возникать и другие проблемы, связанные с нарушением функции СНКВМ, с их гипер- или гипоактивностью, необходимо исследовать «болезни стволовых клеток», возможность коррекции нарушений функции СНКВМ.

По-видимому, в ближайшие десятилетия будут получены новые данные о СНКВМ, которые позволят задействовать их, кроме нейротрансплантации, в регенеративных процессах в нервной системе как с помощью иммунных факторов, так и других еще не открытых факторов, что будет способствовать более эффективному лечению и профилактике многих нервных заболеваний человека.

## Литература

1. Зозуля Ю.А., Лисяный Н.И. Нейрогенная дифференцировка стволовых клеток. — К., 2005. — 366 с.
2. Лисяный Н.И., Лисяный А.Н. Стволовые клетки злокачественных глиальных опухолей мозга // Онкология. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 239—236.
3. Лисяний М.І., Любич Л.Д. Протипухлинні властивості нейральних стовбурових клітин: Можливості застосування у терапії пухлин мозку // Укр. нейрохір. журн. — 2009. — № 1. — С. 4—9.
4. Цимбалюк В.И., Медведев В.И. Нейрогенная стволовая клетка. — К., 2005. — 596 с.
5. Altman J. Postnatal neurogenesis and the problem of neural plasticity // Himwich W.A. Developmental neurobiology / C.C. Thomas. — Springfield, 1970. — P. 197—237.
6. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M., Tramontin A.D. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells // Nat. Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 2. 2 (4. 4). — P. 287—293.
7. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22 (3). — P. 629—634.
8. Alvarez-Buylla A., Nottebohm F. Seasonal and species differences in the production of long projection neurons in adult birds // Neuroscience. — 1989. — Vol. 15. — P. 962.

9. Banisadr G., Fontanges P., Haour F. et al. Neuroanatomical distribution of CXCR4 in adult rat brain and its localization in cholinergic and dopaminergic neurons // *Eur. J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 16.— P. 1661—1671.
10. Bauer S., Patterson P.H. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26 (46).— P. 12089—12099.
11. Bauer S. Cytokine control of adult neural stem cells // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2009.— Vol. 1153.— P. 48—56.
12. Belmadani A., Tran P.B., Ren D., Miller R.J. Chemokines regulate the migration of neural progenitors to sites of neuroinflammation // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26.— P. 3182—3191.
13. Belmadani A., Tran P.B., Ren D. et al. The chemokine stromal cell-derived factor-1 regulates the migration of sensory neuron progenitors // *J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 25.— P. 3995—4003.
14. Ben-Hur T. et al. Effects of proinflammatory cytokines on the growth, fate, and motility of multipotential neural precursor cells // *Mol. Cell. Neurosci.*— 2003.— Vol. 24 (3).— P. 623—631.
15. Biber K., Neumann H., Inoue K. et al. Neuronal «On» and «Off» signals control microglia // *Trends Neurosci.*— 2007.— Vol. 30.— P. 596—602.
16. Biber K., Sauter A., Brouwer N. et al. Ischemia-induced neuronal expression of the microglia attracting chemokine Secondary Lymphoid-tissue Chemokine // *Glia.*— 2001.— Vol. 34.— P. 121—133.
17. Bonecchi R. et al. Chemokines and chemokine receptors: an overview // *Front. Biosci.*— 2009.— Vol. 14.— P. 540—551.
18. Butovsky O. et al. Microglia activated by IL-4 or IFN-gamma differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells // *Mol. Cell. Neurosci.*— 2006.— Vol. 31 (1).— P. 149—160.
19. Choi Y.S. et al. IGF-1 receptor-mediated ERK/MAPK signaling couples status epilepticus to progenitor cell proliferation in the subgranular layer of the dentate gyrus // *Glia.*— 2008.— Vol. 56 (7).— P. 791—800.
20. Cooper O., Isacson O. Intrastriatal transforming growth factor alpha delivery to a model of Parkinson's disease induces proliferation and migration of endogenous adult neural progenitor cells without differentiation into dopaminergic neurons // *J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 24 (41).— P. 8924—8931.
21. Craig C.G. et al. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain // *J. Neurosci.*— 1996.— Vol. 16.— P. 2649—2658.
22. Das S., Basu A. Inflammation: a new candidate in modulating adult neurogenesis // *J. Neurosci. Res.*— 2008.— Vol. 86 (6).— P. 1199—1208.
23. de Jong E.K., Dijkstra I.M., Hensens M. et al. Vesicle-mediated transport and release of CCL21 in endangered neurons: a possible explanation for microglia activation remote from a primary lesion // *J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 25.— P. 7548—7557.
24. de Jong E.K., Vinet J., Stanulovic V. et al. Expression, transport and axonal sorting of neuronal CCL21 in dense core vesicles // *FASEB J.*— 2008.— Vol. 10.— P. 1096—1099.
25. Gage F.H. Neurogenesis in the adult brain // *J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 22 (3).— P. 612—613.
26. Galileo D.S. et al. Neurons and glia arise from a common progenitor in chicken optic tectum: Demonstration with two retroviruses and cell type-specific antibodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1990.— Vol. 87.— P. 458—462.
27. Galvao R.P., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats // *J. Neurosci.*— 2008.— Vol. 28 (50).— P. 13368—13383.
28. Goldman S.A., Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1983.— Vol. 80.— P. 2390—2394.
29. Gonzalez-Perez O., Jauregui-Huerta F., Garvez-Contreras A. et al. Immune system Modulates the function of adult neural stem cells // *Curr. Immunol. Rev.*— 2010.— Vol. 6 (3).— P. 167—173.
30. Gonzalez-Perez O. et al. Epidermal growth factor induces the progeny of subventricular zone type B cells to migrate and differentiate into oligodendrocytes // *Stem. Cells.*— 2009.— Vol. 27 (8).— P. 2032—2043.
31. Guyon A., Nahon J.L. Multiple actions of the chemokine stromal cell-derived factor-1 alpha on neuronal activity // *J. Mol. Endocrinol.*— 2007.— Vol. 38.— P. 365—376.
32. Hickey W.F. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles // *Semin. Immunol.*— 1999.— Vol. 11 (2).— P. 125—137.
33. Islam O. et al. Interleukin-6 and neural stem cells: more than gliogenesis // *Mol. Biol. Cell.*— 2009.— Vol. 20 (1).— P. 188—199.
34. Jackson E.L. et al. PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling // *Neuron.*— 2006.— Vol. 51 (2).— P. 187—199.
35. Johansson S., Price J., Modo M. Effect of inflammatory cytokines on major histocompatibility complex expression and differentiation of human neural stem/progenitor cells // *Stem. Cells.*— 2008.— Vol. 26 (9).— P. 2444—2454.
36. Jung H., Toth P.T., White F.A., Miller R.J. Monocyte chemoattractant protein-1 functions as a neuromodulator in dorsal root ganglia neurons // *J. Neurochem.*— 2008.— Vol. 104.— P. 254—263.
37. Kim S.J. et al. Interferon-gamma promotes differentiation of neural progenitor cells via the JNK pathway // *Neurochem. Res.*— 2007.— Vol. 32 (8).— P. 1399—1406.
38. Kuhn H.G. et al. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain // *J. Neurosci.*— 1997.— Vol. 17.— P. 5820—5829.
39. Li M., Ransohoff R.M. Multiple roles of chemokine CXCL12 in the central nervous system: a migration from immunology to neurobiology // *Prog. Neurobiol.*— 2008.— Vol. 84.— P. 116—131.
40. Lieberam I., Agalliu D., Nagasawa T. et al. A cxcl12-CXCR4 chemokine signaling pathway defines the initial trajectory of mammalian motor axons // *Neuron.*— 2005.— Vol. 47.— P. 667—679.
41. LINDIA J.A., McGOWAN E., JOCHNOWITZ N., ABBADIE C. Induction of CX3CL1 expression in astrocytes and CX3CR1 in microglia in the spinal cord of a rat model of neuropathic pain // *J. Pain.*— 2005.— Vol. 6.— P. 434—438.
42. Liu X.S. et al. Chemokine ligand 2 (CCL2) induces migration and differentiation of subventricular zone cells after stroke // *J. Neurosci. Res.*— 2007.— Vol. 85 (10).— P. 2120—2125.
43. Liu X.S., Zhang Z.G., Zhang R.L. et al. Chemokine ligand 2 (CCL2) induces migration and differentiation of subventricular zone cells after stroke // *J. Neurosci. Res.*— 2007.— Vol. 85.— P. 2120—2125.
44. Lois C., Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1993.— Vol. 90.— P. 2074—2077.
45. Menn B. et al. Origin of oligodendrocytes in the subventricular zone of the adult brain // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26 (30).— P. 7907—7918.
46. Meucci O., Fatatis A., Simen A.A. et al. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1998.— Vol. 95.— P. 14500—14505.
47. Miller R.J., Banisadr G., Bhattacharyya B.J. CXCR4 signaling in the regulation of stem cell migration and development // *J. Neuroimmunol.*— 2008.— Vol. 198.— P. 31—38.
48. Miller R.J. et al. Chemokine action in the nervous system // *J. Neurosci.*— 2008.— Vol. 28 (46).— P. 11792—11795.
49. Ohab J.J., Carmichael S.T. Poststroke neurogenesis: emerging principles of migration and localization of immature neurons // *Neuroscientist.*— 2008.— Vol. 14.— P. 369—380.
50. Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26.— P. 13007—13016.
51. Oshima K. et al. LIF promotes neurogenesis and maintains neural precursors in cell populations derived from spiral ganglion stem cells // *BMC Dev. Biol.*— 2007.— Vol. 7.— P. 112—123.
52. Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E. et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis // *Nature.*— 2003.— Vol. 422.— P. 688—694.
53. Pujol F., Kitabgi P., Boudin H. The chemokine SDF-1 differentially regulates axonal elongation and branching in hippocampal neurons // *J. Cell. Sci.*— 2005.— Vol. 118.— P. 1071—1080.
54. Rostene W., Kitabgi P., Parsadaniantz S.M. Chemokines: a new class of neuromodulator? // *Nat. Rev. Neurosci.*— 2007.— Vol. 8.— P. 895—903.
55. Sanai N. et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration // *Nature.*— 2004.— Vol. 427 (6976).— P. 740—744.
56. Schwamborn J. et al. Microarray analysis of tumor necrosis factor alpha induced gene expression in U373 human glioblastoma cells // *BMC Genomics.*— 2003.— Vol. 4 (1).— P. 46.
57. Seri B. et al. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus // *J. Neurosci.*— 2001.— Vol. 21 (18).— P. 7153—7160.
58. Seri B. et al. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus // *J. Comp. Neurol.*— 2004.— Vol. 478 (4).— P. 359—378.
59. Skrzydelski D., Guyon A., Dauge V. et al. The chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12 activates the nigrostriatal dopamine system // *J. Neurochem.*— 2007.— Vol. 102.— P. 1175—1183.

60. So K. et al. The olfactory conditioning in the early postnatal period stimulated neural stem/progenitor cells in the subventricular zone and increased neurogenesis in the olfactory bulb of rats // *Neurosci.*— 2008.— Vol. 51 (1).— P. 120—128.
61. Stumm R.K., Rummel J., Junker V. et al. A dual role for the SDF-1/CXCR4 chemokine receptor system in adult brain: isoform-selective regulation of SDF-1 expression modulates CXCR4-dependent neuronal plasticity and cerebral leukocyte recruitment after focal ischemia // *J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 22.— P. 5865—5878.
62. Stumm R.K., Zhou C., Ara T., Lazarini F. et al. CXCR4 regulates interneuron migration in the developing neocortex // *J. Neurosci.*— 2003.— Vol. 23.— P. 5123—5130.
63. Temple S. The development of neural stem cells // *Nature.*— 2001.— Vol. 414 (6859).— P. 112—117.
64. Tran P.B., Banisadr G., Ren D. et al. Chemokine receptor expression by neural progenitor cells in neurogenic regions of mouse brain // *J. Comp. Neurol.*— 2007.— Vol. 500.— P. 1007—1033.
65. Whitney N.P. et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders // *J. Neurochem.*— 2009.— Vol. 108 (6).— P. 1343—1359.
66. Widera D. et al. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells // *Eur. J. Cell. Biol.*— 2004.— Vol. 83 (8).— P. 381—387.
67. Wong G., Goldshmit Y., Turnley A.M. Interferon-gamma but not TNF alpha promotes neuronal differentiation and neurite outgrowth of murine adult neural stem cells // *Exp. Neurol.*— 2004.— Vol. 187 (1).— P. 171—177.
68. Yang J. et al. Adult neural stem cells expressing IL-10 confer potent immunomodulation and remyelination in experimental autoimmune encephalitis // *J. Clin. Invest.*— 2009.— Vol. 219 (12).— P. 3678—3691.
69. Zhao P., Waxman S.G., Hains B.C. Modulation of thalamic nociceptive processing after spinal cord injury through remote activation of thalamic microglia by cysteine chemokine ligand 21 // *J. Neurosci.*— 2007.— Vol. 27.— P. 8893—8902.
70. Zou Y.R., Kottmann A.H., Kuroda M. et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development // *Nature.*— 1998.— Vol. 393.— P. 595—599.

М.І. ЛІСЯНИЙ

## Стовбурові нервові клітини головного мозку та імунна система

В огляді літератури проаналізовано дослідження останніх років, присвячені стовбуровим клітинам дорослого головного мозку. Неонейрогенез у дорослому мозку відбувається у певних зонах: субвентрикулярній ділянці та субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа. В цих зонах містяться мультипотентні та самопідтримувальні стовбурові нервові клітини, які регулюються різними факторами росту та цитокинами імунної системи. Найбільше досліджено такі цитокини: хемокіни CCL-2, CXCL-12, інтерлейкін-4 та  $\delta$ ,  $\gamma$ -інтерферон та фактор некрозу пухлини  $\alpha$ . Ці речовини визначають проліферацію та життєздатність, міграцію та диференціювання стовбурових клітин головного мозку. Сьогодні цитокини та хемокіни розглядають як новий клас нейромодуляторів.

Таким чином, цитокини імунної системи є важливим регулятором проліферації та міграції стовбурових нервових клітин дорослого мозку, а імунна система — нейрогенезу в нішах дорослого мозку.

**Ключові слова:** стовбурові нервові клітини дорослого головного мозку, біологічні ніші, хемокіни, інтерлейкіни, інтерферони, міграція, проліферація.

N.I. LISYANIY

## Stem neural cells of brain and immune system

In the review of last years researches about the stem neural cells adult brain have been analyzed. New neurogenesis occurs only in discrete regions of the adult brain: the sub ventricular zone and the sub granular zone. In these areas, there are stem neural cells multipotent and self renewing, which are regulated by number of growth factors and cytokines of the immune system. The following cytokines are studied: chemokines CCL-2, CXCL-12, interleukin-4,  $\delta$ , interferon  $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . These substances exert a considerable and survival, migration and differentiation.

Recently, chemokines and cytokines have been identified as important regulators stem neural cell of adult brain. Hence the immune system is emerging as a regulator of neurogenic niches.

**Key words:** stem neural cells of adult brain, niches, chemokines, interleukins, interferons, migration, proliferation.



Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА<sup>1</sup>, В.І. МАРАМУХА<sup>2</sup>,  
І.І. ХАРЧЕНКО<sup>2</sup>, І.В. МАРАМУХА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Запорізька медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>КЗ «Запорізька обласна клінічна лікарня»

## Сучасний підхід до лікування неврологічних виявів поперекового остеохондрозу

Незважаючи на багаторічні дослідження в галузі вертеброневрології, питання лікування неврологічних виявів при поперековому остеохондрозі залишаються надзвичайно актуальними, насамперед через значну поширеність цього захворювання. Аналізуючи загальні принципи сучасного лікування зазначеної нозології, автори дійшли висновку про необхідність переважного використання кінезіотерапевтичних методів лікування і, насамперед, мануальної терапії. Перевагу слід віддавати «м'яким» методикам — точковому і сегментарному масажу, постізометричній та постреципрокній релаксації м'язів.

**Ключові слова:** остеохондроз хребта, мануальна терапія, хребцевий руховий сегмент.

Гострі вертеброгенні болі тієї чи тієї інтенсивності мають місце у 80 % населення [17]. Частка хворих на дегенеративно-дистрофічну патологію хребта (ДДПХ) становить понад 80 % від усіх пацієнтів з патологією хребта та понад 30 % від усіх пацієнтів неврологічних відділень. На частку рефлекторних синдромів припадає близько 85 % больових проявів ДДПХ, компресійних — близько 15 %.

До дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта відносять остеохондроз. Нині використовують класифікації, які відображають патогенетичні процеси в хребті [2, 33, 35].

Остеохондроз хребта — хронічний дистрофічний процес, який виявляється зниженням гідрофільності та деструкцією тканини міжхребцевих дисків, їх грижоподібним випинанням у бік хребцевого каналу, реактивними змінами в оточуючій кістковій тканині хребців, а також артрозом дуговідросткових суглобів [7, 27, 28, 38, 55]. В його основі лежить первинне ураження пульпозного ядра, яке призводить до висихання, некрозу тканини, втрати тургору ядра з утворенням порожнини з крихтоподібним вмістом в його центрі [36, 49].

Серед клінічних виявів остеохондрозу залежно від локалізації виділяють статичні, неврологічні, вегетативні та вісцеральні порушення. В основі патогенезу вертеброгенних неврологічних синдромів лежать два патофізіологічних механізми: реф-

лкторний та компресійний. Основний механізм рефлекторних синдромів — іритация рецепторів синуввертебрального нерва з поширенням подразнення вертеброввертебральними, вертебромоторними та вертебровегетативними рефлекторними шляхами. Джерелом патологічної імпульсації є рецептори фіброзного кільця ураженого диска, задньої поздовжньої та інших зв'язок, капсул міжхребцевих суглобів, власних м'язів хребтового стовпа.

Біль при грижі диска на початковому етапі виникає внаслідок подразнення больових рецепторів зовнішнього кільця, жовтої та задньої поздовжньої зв'язки, що призводить до захисного спазму сегментарних м'язів хребта та розвитку міофіксації (м'язової іммобілізації, блокади) ураженого сегмента. Формуються тригерні точки [60, 65]. В подальшому блокада стає самостійним чинником, який підтримує больовий синдром.

В основі компресійних синдромів лежать патофізіологічні механізми, зумовлені механічним стисненням, натягненням, дислокацією, ануляцією корінця та його судин, спинного мозку та його оболонок. Це виявляється проєкційними феноменами внаслідок подразнення чутливих волокон корінця або ознаками порушення провідності корінця, кінського хвоста, провідникових та сегментарних структур спинного мозку.

На поперековому рівні компресія або перегин, натяг, дислокація корінців найчастіше виникають у результаті ураження диска та, меншою мірою, задніх остеофітів. Компресія одного і того самого корінця може відбуватися на рівні двох дисків: розташованого вище — корінець стискається в місці його виходу з дурального мішка, або одноіменного — корінець здавлюється у міжхребцевому отворі. Специфічні, властиві хребтовому стовпу порушення спочатку мають функціональний характер і тому є зворотними. Це спричиняє втрату або обмеження рухливості сегмента (функціональну блокаду), або надмірну рухливість — гіпермобільність (стан, протилежний блокаді). Блокада розглядається як рефлекторний феномен [18].

За наявності тривалої функціональної блокади, а також слабкості м'язового корсета та зв'язкового апарату у хворих розвивається локальна гіпермобільність, яка з часом переходить у нестабільність. Останню визначають як незворотний стан. Перехід до нестабільності зазвичай супроводжується вираженішими дегенеративно-дистрофічними змінами у хребцевому руховому сегменті (ХРС).

Методи лікування хворих з неврологічними виявами ДДПХ залежать від їхньої етіології та патогенезу [9, 27, 28, 48, 55].

Консервативне лікування проводять диференційовано, залежно від патогенетичного чинника, тривалості і гостроти процесу, особливостей його перебігу, загального стану хворого.

Більшість авторів віддають перевагу комплексному лікуванню захворювання [4, 5, 31, 54].

У традиційному комплексному лікуванні переважають медикаментозні засоби, насамперед нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Найбільше застосування отримали такі препарати, як ібупрофен, диклофенак, кеторолак, мелоксикам, німесулід, целекоксиб, парекоксиб [11, 13, 26].

Однак основним недоліком НПЗЗ є висока вірогідність розвитку побічних ефектів з боку травного тракту за будь-якого способу введення. Частота побічних явищ значно зростає за тривалого прийому НПЗЗ [12].

Значне місце в консервативному лікуванні належить лікувально-медикаментозній блокаді. Найчастіше це паравертебральні гормонально-анестетичні блокади [41]. Багато авторів рекомендують додавати до 2,0 мл 2 % лідокаїну 1 мл тріамцінолону (Кеналог 40) або дексаметазон, що дає змогу посилити та пролонгувати дію анестетика, поліпшити місцеві обмінні процеси.

Традиційним є застосування лікувальних засобів, які впливають на різні ланки етіопатогенезу, а також таких, що чинять симптоматичну дію [34].

Широко використовують фізіотерапевтичні методи лікування. Їх вибір залежить від стадії та форми захворювання, характеру клінічних виявів, індивідуальної сприйнятливості та видів попереднього

лікування [43, 51, 69]. З урахуванням вираженості больового синдрому підбирають процедури, які мають щадний вплив на опорно-руховий апарат. Наприклад, ампліпульстерапія впливає на хворого внаслідок імпульсів синусоїдального модульованого струму малої сили [30]. Використовують флюктуруючі струми, які створює генератор змінного тиску з шумовим спектром. Широко застосовують ультразвукову та магнітотерапію [46]. Для купірування болю у разі різко вираженого больового синдрому призначають діадинамічний струм. Застосовують лазеротерапію у вигляді випромінювання в червоному та інфрачервоному діапазонах. Набули поширення нові фізіотерапевтичні методи, які об'єднують декілька лікувальних впливів одночасно. Наприклад, апарат «Поларискайн» дає змогу застосовувати одночасно електролікування та вакуумну декомпресію [37]. Застосовують також дарсонвалізацію. При зменшенні больового синдрому до комплексу відновлювального лікування включають теплові фактори та бальнеотерапію [47]. Парафіноозокеритолікування застосовують у ділянці хребта для зменшення спазму скелетних м'язів та компресії ноцицептивних провідників, стимулювання диференціювання та дозрівання фібробластів, а також у підгострий період.

Важливу роль в лікувальному комплексі відіграє рефлексотерапія. Найпоширенішим її видом є акупунктура, яку застосовують як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах. Вона належить до патогенетичних методів лікування [20, 24]. Іншими різновидами рефлексотерапії є електроакупунктура, електро-фонопунктура, стернопунктура, кріотерапія, цзю-терапія, хронопунктура та лазеротерапія [1, 14, 15, 25, 50].

У клінічній практиці використовують різні види тракцій [5]. За визнанням багатьох авторів, найефективнішим методом витягання хребта є підводна тракція в теплій воді, яка об'єднує механічний та бальнеологічний чинники. Крім того, проводять водод- та бальнеолікування. Використовують різні види ванн [21].

Іноді, за некупованого больового синдрому, у разі фрагментованої грижі диска в комбінації з вузьким хребтовим каналом, при загрозі розвитку мієлоішемії доводиться вдаватися до нейрохірургічних втручань на міжхребцевих дисках [40, 53].

Велике значення в комплексному лікуванні має лікувальна гімнастика як один із видів кінезіотерапії. Лікувальну гімнастику призначають при синдромах ДДПХ та розширюють її діапазон у міру зменшення больового синдрому. Однак цей метод лікування слід застосовувати лише в комплексі з іншими засобами.

Але найважливішим методом кінезіотерапії є мануальна терапія (МТ) [64, 65, 67, 68]. Під МТ розуміють ручний вплив на хребет, суглоби та м'язи для лікування остеохондрозу хребта та пов'язаних з ним неврологічних порушень [8, 10, 44, 45, 58].

У країнах СНД, зокрема в Україні, МТ широко застосовують останніх 20—30 років [19, 39]. МТ — це комплекс спеціальних методів дослідження, попередньої підготовки та лікувальних прийомів [22, 32]. Основними в механізмі дії цього методу лікування є механічний та рефлекторний чинники, які спрямовані на відновлення нормальних співвідношень елементів ХРС, усунення дислокації та підвивихів суглобів, мобілізацію блокованих сегментів хребта, зменшення м'язового тону, що сприятиме нормалізації функції хребта та зменшенню больового синдрому. Крім того, МТ сприяє нормалізації крово- та лімфообігу, вегетативно-рефлекторного дисбалансу, зменшенню набряку і гіпоксії нервових корінців. МТ включає три основні категорії прийомів — масаж, мобілізацію та маніпуляції [23, 24, 56].

До масажу відносять прийоми, які впливають на м'які тканини: шкірні покриви, підшкірну клітковину, м'язи, сухожилки та зв'язки. Проводять як точковий, так і сегментарний масаж [59].

Мобілізація — це пасивні, ритмічно повторювані рухи в межах фізіологічного обсягу міжхребцевих суглобів [18, 61]. При цьому особливу увагу рекомендують приділяти мобілізації м'яких тканин, особливо м'язів, що сприяє їхній релаксації та зниженню алогічних виявів.

Важливим методом МТ є маніпуляція — короткочасний форсований руховий вплив на один або декілька суглобів для доведення співвідношень елементів суглоба до межі анатомічних можливостей. Зазвичай маніпуляція супроводжується характерним звуком — хрустом [18, 63]. Деякі автори вважають цей прийом, по суті, ортопедичним, основними елементами якого є дистракція, ротація, тиск, згинання та нахили. Маніпуляція чинить позитивний вплив на різні патогенетичні ланки, які підтримують хибне коло та спричиняють блокування хребцевих сегментів.

Іншим прийомом зменшення м'язового тону є постізометрична релаксація м'язів (ПІРМ) — актив-

не скорочення пацієнтом зацікавленої групи м'язів з подоланням при цьому спротиву лікаря, з наступним їх пасивним розслабленням. ПІРМ можна використовувати як підготовку до МТ або для зменшення локальних алогічних гіпертонусів внаслідок релаксуючої та аналгезуючої дії.

Постреципрокна релаксація — це поєднання постізометричної релаксації синергіста з активацією антагоніста. Ця методика значно відрізняється від ПІРМ, оскільки лікар не здійснює пасивного розтягнення м'яза, який релаксує.

Останнім часом використовують «м'які» методи МТ, з переважним застосуванням мобілізацій, м'язових тракцій, ПІРМ та постреципрокної релаксації [5]. Якщо МТ проводять правильно і за показаннями, то негативні наслідки виключаються. Велика кількість протипоказань і технічні особливості застосування МТ потребують проведення ретельного клінічного, нейроортопедичного, рентгенологічного, УЗДГ, комп'ютерно-томографічного і магніторезонансно-томографічного дослідження хворих [16, 29, 42, 57, 66].

Велику увагу при цьому приділяють вивченню біомеханіки і статички хребта, зокрема визначенню рівня, напряму та ступеня блокування ХРС чи його нестабільності [6, 18, 52].

Успішне застосування комплексу кінезіотерапії свідчить про те, що цей метод лікування може стати однією з основних складових комплексної терапії хворих з неврологічними виявами дегенеративно-дистрофічної патології хребта на поперековому рівні [3, 62].

Кінезіотерапія є високоефективним, економічним та, за раціонального використання, безпечним методом лікування вертеброгенних захворювань.

У невропатологів немає іншого достатньо ефективного засобу, дія якого була б схожа на дію кінезіотерапії, що обґрунтовує доцільність застосування цього методу для лікування дегенеративно-дистрофічної патології хребта.

## Література

- Абрамова Е.В. Криотерапія mioфасциального болювого синдрому // *Международ. неврол. журн.* — 2009. — № 4 (26). — С. 11—112.
- Антонов И.П. Классификация заболеваний периферической нервной системы и формулировка диагноза // *Журн. невропатологии и психиатрии. им. С.С. Корсакова.* — 1985. — Т. 85, № 4. — С. 481—487.
- Бубновский С.М. Руководство по кинезиотерапии. Лечение боли в спине и грыж позвоночника. — Изд. 2-е, доп. — М., 2004. — 112 с.
- Бучакчийська Н.М., Марамуха В.І., Марамуха І.В. Лікування неврологічних синдромів остеохондрозу хребта поєднанням застосуванням мануальної терапії, препаратів Zeel T, Traumeel S та аппликаторів Ляпко // *Сучасні проблеми неврології і психіатрії.* — Тернопіль, 2008. — С. 22—23.
- Бучакчийская Н.М., Марамуха В.И., Марамуха И.В. Альтернативное лечение неврологических проявлений грыж межпозвоночных дисков // *Актуальные питання неврології, психіатрії та наркології.* — К.; Харків, 2009. — С. 22—23.
- Васильева Н.В. Теоретические основы прикладной кинезиологии. — М., 2002. — 215 с.
- Гонгальский В. В. Остеохондроз: все сложнее, чем кажется на первый взгляд // *Therapia.* — 2006. — № 5. — С. 24—26.
- Губенко В.П. Мануальная терапия в вертеброневрологии. — К.: Медицина, 2006. — 496 с.
- Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Хаитов П.А. Опыт применения препарата Нуклео ЦМФ форте у пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника // *Ліки України.* — 2007. — № 6. — С. 2—5.
- Иваничев Г.А. Мануальная медицина. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 488 с.
- Камчатков П.Р., Радыш Б.Б., Михайлова Н.А., Кутенев А.В. Применение ацекофенака у пациентов с острой болью в спине — эффективность и безопасность // *Международ. неврол. журн.* — 2010. — № 2 (32). — С. 89.
- Кашуба О.В. Порівняльні особливості побічних реакцій, спричинених нестероїдними протизапальними препаратами диклофенаком та німесулідом // *Укр. мед. часопис.* — 2009. — № 2 (70). — С. 129—135.

13. Клименко А.В., Ярковая С.В., Каленова И.В., Крикота Е.Н. Новые аспекты ведения больных с остеохондрозом // *Международ. неврол. журн.*— 2008.— № 2.— С. 58—61.
14. Клименко Р.И. Прижигание как методика лечения хронических заболеваний в Су Джок терапии // *Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини.*— К., 2005.— С. 56—57.
15. Конова Б.Т., Астежева А.А. Метод транскраниальной электростимуляции структур мозга как новый немедикаментозный метод лечения болевого синдрома // *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25)— С. 18—19.
16. Кривецька І.І., Кривецький В.В., Чернецький В.К та ін. Алгоритми тлумачення магнітно-резонансних томограм у хворих з патологією хребетного каналу // *Сучасні проблеми неврології і психіатрії.*— Тернопіль, 2008.— С. 46—47.
17. Кузнецов В.Ф. Справочник по вертеброневрологии: Клиника, диагностика.— Мн.: Беларусь, 2000.— 351 с.
18. Левит К., Захсе И., Янда В. Мануальная медицина.— М.: Медицина, 1993.— 512 с.
19. Лиев А.А. Вертеброневрология: становление, проблемы, перспективы // *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25)— С. 12—17.
20. Луцкий И.С., Ляпко Н.Г., Гончарова Я.А и др. Актуальность использования метода поверхностной многоигольчатой терапии в практической акупунктуре // *Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини.*— К., 2006.— С. 83—85.
21. Ляшко Л.М., Шанін О.О., Яковенко І.І. Використання бішофітних ванн у лікуванні остеоартрозів та остеохондрозу хребта // *Клінічна медична реабілітація: магній-йодна бішофітна профілактика і полімінеральна бішофітотерапія.*— Полтава, 2008.— С. 39—40.
22. Мельник І.Л. Застосування мануальної терапії в лікуванні вертеброгенних хворих // *Актуальні питання діагностики та лікування хворих.*— Запоріжжя, 2008.— С. 39.
23. Миронов В., Кузнецов В. Вертеброневрология: клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника.— Мн.: Книжный дом, 2004.— 640 с.
24. Молостов В.Д. Иглотерапия. Мануальная терапия: Практическое руководство по лечению заболеваний.— М.: Эксмо, 2008.— 800 с.
25. Морозова О.Г., Здыбский В.И., Климович Л.В. Акупунктура и гомеосиниатрия при грыжах межпозвоноковых дисков // *Материали II з'їзду рефлексотерапевтів України.*— К., 2007.— С. 227—230.
26. Морозова О.Г., Ярошевский А.А. Патогенетический подход к терапии миофасциальной болевой дисфункции // *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25)— С. 104—107.
27. Никифоров А.С., Мендель О.И. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению. Ч. 1 // *Укр. мед. часопис.*— 2009.— № 3 (71)— С. 24—29.
28. Никифоров А.С., Мендель О.И. Остеохондроз позвоночника: патогенез, неврологические проявления и современные подходы к лечению. Ч. 2 // *Укр. мед. часопис.*— 2009.— № 4 (72)— С. 80—83.
29. Орел А.М. Рентгенодиагностика позвоночника для мануальных терапевтов. Т. 1.— М.: Видар, 2006.— 312 с.
30. Оржешковский В.В., Волков Е.С., Гаврилов Н.А. и др. Клиническая физиотерапия.— К., 1984.— 448 с.
31. Панікарський В.Г., Довгий І.Л., Чуприна Г.М. та ін. Рефлексотерапія в комплексному лікуванні хворих радикулопатіями шийного і попереково-крижового відділу хребта // *Сучасні досягнення та подальші шляхи розвитку рефлексотерапії і нетрадиційної медицини в Україні.*— К., 2006.— С. 173—174.
32. Парахін А.І., Самбір В.В., Антюхов Р.В., Новохатній В.А. Системи точок в мануальній медицині // *Материали II з'їзду рефлексотерапевтів України.*— К., 2007.— С. 263—264.
33. Петерсон Х. Общее руководство по радиологии.— М.: Спос, 1996.— С. 323—325.
34. Поворознюк В.В., Слюсаренко О.Н. Нейрорубін в лікуванні гострого та хронічного болювого синдрому в нижній ділянці спини // *Укр. мед. часопис.*— 2006.— № 1—2.— С. 96—99.
35. Подрушняк Е.П. Диагностика, профилактика и лечение остеохондроза позвоночника у людей различного возраста.— К., 1975.— 28 с.
36. Подрушняк Е.П. Возрастные изменения и заболевания опорно-двигательного аппарата человека.— К., 1987.— 304 с.
37. Полухина И.Г., Лиев А.А. Применение аппарата «Поларискайн» в лечении неврологических больных // *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25)— С. 122—123.
38. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология).— М.: МЕДпресс-информ, 2003.— 670 с.
39. Попелянский Я.Ю. Развитие отечественной вертеброневрологии.— *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25)— С. 9—11.
40. Потапов В.Ф., Лиев А.А., Куликовський Б.Т. и др. Опыт хирургического лечения остеохондроза позвоночника в клинике вертеброневрологии СГМА // *Международ. неврол. журн.*— 2009.— № 3 (25)— С. 108—109.
41. Прасол Ю.Г., Васильева Н.В. Лікування вторинної попереково-крижової радикулопатії за допомогою комплексних блоkad // *Укр. вісн. психоневрол.*— 2010.— Т. 18, вип. 3 (64)— С. 103.
42. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная томография. Т. 2.— М.: Медпресс-информ, 2007.— С. 611—617.
43. Раздольская О.Н., Савченко А.С., Маслова В.С. Лечебные физические факторы в этапном лечении больных: современные достижения, пути совершенствования, перспективы // *Клінічна медична реабілітація: магній-йодна бішофітна профілактика і полімінеральна бішофітотерапія.*— Полтава, 2008.— С. 45—46.
44. Ситель А.Б. Мануальная терапия спондилогенных заболеваний.— М.: Медицина, 2008.— 408 с.
45. Стоддарт А. Учебник остеопатических техник.— Алма-Ата: Дон — Аркаим, 2002.— 304 с.
46. Сучкова Ж.В., Малыгин А.Г. Аппараты нового поколения для локальной магнитотерапии и локального теплелечения.— М., 2001.— 39 с.
47. Тарасова Е.И., Козловская Л.Е., Баханович О.И. Физиотерапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // *Мед. новости.*— 2007.— № 1.— С. 48—49.
48. Трэвелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам: В 2 т.— М.: Медицина, 2005.— 644 с.
49. Ульрих Э.В., Мушкин А.И. Вертебрология.— СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004.— 188 с.
50. Ушаков А.В. Стернопунктура при диско-радикулопатиях позвоночника.— М.: Знание, 2006.— 150 с.
51. Ушмаров А.К., Ракита Д.Р., Рондалева Н.А. Общая физиотерапия.— Рязань, 2002.— 126 с.
52. Фролов В.А. Атлас мануальной терапии.— М.: АИФ-Принт, 2002.— 156 с.
53. Черепанов Е.А. Новости зарубежной вертебрологии // *Хирургия позвоночника.*— 2004.— № 1.— С. 128—130.
54. Чуприна Г.М., Сінько І.В., Панікарський В.Г., Парнікоза Т.П. Поєднання рефлексотерапії та антигомтоксичної терапії у лікуванні рефлекторних синдромів остеохондрозу хребта в умовах поліклініки // *Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини.*— К., 2005.— С. 138—140.
55. Шевага В.М. Остеохондроз хребта: від патогенетичного обґрунтованого діагнозу характеру болювого синдрому до ефективного лікування // *Международ. неврол. журн.*— 2006.— № 3 (7)— С. 40—44.
56. Beeton K. Manual therapy masterclasses. The peripheral gonts.— Livingstone C., 2003.— 168 p.
57. Brant-Zawadzki M., Dennis S., Jack G. Low back pain // *Radiology.*— 2000.— N 217.— P. 321—330.
58. Cook C., Hegedus E. J., Ramey K. Physical therapy exercise intervention based on classification the patient response method a systematic review of the literature // *J. Manual Manipulat. Ther.*— 2005.— Vol. 13, N 3.— P. 152—162.
59. Dommerholt J., del Moral O. M., Grobli C. Trigger point dry needling // *J. Manual Manipulat. Ther.*— 2006.— Vol. 14, N 4.— P. 70—87.
60. Dommerholt J., Bron C. Multifascial trigger points: an evidence — informed review // *J. Manual Manipulat. Ther.*— 2006.— Vol. 14, N 4.— P. 203—211.
61. Fernandes-de-las-Penas C., Alguacil-Diego J. M., Miangolarra-Page J. C. Myofascial trigger points and postero-anterior joint hypomobility in the mid-cervical in subjects presenting with mechanical neck pain: A pilot study // *J. Manual Manipulat. Ther.*— 2006.— Vol. 14, N 2.— P. 88—94.
62. Fignoni S.F., Edwards B.G., Smith W.C. Introduction to the profession of kinesiotherapy: definition history and philosophy // *J. Am. Kinesiotherapy Association.*— 2003.— N 6.— P. 105—114.
63. Joshua A.C., Flynn T.W., Childs J.D., Eberhart S. The audible pop from thoracic spine thrust manipulation and its relation to short-term outcomes in patients with neck pain // *J. Manual Manipulat. Ther.*— 2007.— Vol. 15, N 3.— P. 143—154.

64. Homola S. Can chiropractors and evidence-based manual therapists work together? // J. Manual Manipulat. Ther.— 2006.— Vol. 14, N 2.— P. 14—18.
65. McPartland J.M., Simons D.G. Myofascial trigger points: Translating molecular theory into manual therapy // J. Manual Manipulat. Ther.— 2006.— Vol. 14, N 4.— P. 232—239.
66. Millete P. Classification, diagnostic imaging and imaging characterization of a lumbar herniated disc // Radial. Clin. North Am.— 2000.— N 55.— P. 1267—1292.
67. Pettman E. A history of manipulative therapy // J. Manual Manipulat. Ther.— 2007.— Vol. 15, N 3.— P. 165—174.
68. Ramey K., Fothergill L., Haddley D. et al. Variables associated with abandoning the manual therapy approach learned in physical therapy school // J. Manual Manipulat. Ther.— 2006.— Vol. 14, N 2.— P. 108—117.
69. van Ravensberg D., Oostendorp R.Ab., van Berkel L.M. et al. Physical therapy and manual physical therapy: differences in patient characteristics // J. Manual Manipulat. Ther.— 2005.— Vol. 13, N 2.— P. 113—124.
70. Simons D.G., Dommerholt J. Myofascial trigger points and myofascial pain syndrome: a critical review of recent literature (with an introduction by the editor-in-chief) // J. Manual Manipulat. Ther.— 2006.— Vol. 14, N 4.— P. 124—171.

Н.М. БУЧАКЧИЙСКАЯ, В.И. МАРАМУХА, И.И. ХАРЧЕНКО, И.В. МАРАМУХА

## Современный подход к лечению неврологических проявлений поясничного остеохондроза

Несмотря на многолетние исследования в области вертебральной неврологии, вопросы лечения неврологических проявлений при поясничном остеохондрозе остаются чрезвычайно актуальными, прежде всего из-за распространенности этого заболевания. Анализируя общие принципы современного лечения данной нозологии, авторы пришли к выводу о необходимости преимущественного использования кинезиотерапевтических методов лечения и прежде всего мануальной терапии. Предпочтение следует отдавать «мягким» методикам — точечному и сегментарному массажу, постизометрической и постреципрокной релаксации мышц.

**Ключевые слова:** остеохондроз позвоночника, мануальная терапия, позвоночный двигательный сегмент.

N.M. BUCHAKCHIYSKA, V.I. MARAMUKHA, I.I. KHARCHENKO, I.V. MARAMUKHA

## The modern approach to the treatment of neurological manifestations of lumbar osteochondrosis

Because of the prevalence of the disease the questions of treatment of neurological manifestations of lumbar osteochondrosis remain extremely relevant, despite years of research in the field of vertebral neurology. Analyzing the general principles of modern treatment of this nosology authors concluded the necessity for primary use of methods of kinesiotherapy and especially its main component – manual therapy. Priority must be given to the «soft» methods – postisometric muscle relaxation and a point and segmental massage.

**Key words:** lumbar osteochondrosis, manual therapy, spinal motion segment.



С.М. ВІНИЧУК<sup>1</sup>, М.М. ПРОКОПІВ<sup>1</sup>,  
К.В. АНТОНЕНКО<sup>1</sup>, Н.С. ТУРЧИНА<sup>1</sup>, Л.М. ТРЕПЕТ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня, Київ

## Інфаркти довгастого мозку: особливості неврологічної клініки та діагностики

**Мета** — оцінити значення клінічних неврологічних критеріїв та методів нейровізуалізації в діагностиці інфарктів довгастого мозку.

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження 22 пацієнтів (12 чоловіків і 10 жінок) з гострим інфарктом довгастого мозку віком від 50 до 85 років (середній вік —  $61,3 \pm 10,4$  року), які лікувалися у 2007—2010 рр. у неврологічному центрі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Комплексне обстеження включало вивчення анамнезу і темпу розвитку інсульту, оцінку неврологічного статусу за шкалою NIHSS, В. Hoffenberth та співавт., модифікованою шкалою Ренкіна, індексом Бартел. Локалізацію та розмір ішемічного вогнища верифікували за допомогою магнітно-резонансного томографічного дослідження головного мозку.

**Результати.** Інфаркти довгастого мозку виявлялися тяжким і дуже тяжким неврологічним дефіцитом. Залежно від локалізації інфарктного вогнища розрізняли інфаркти латеральні, медіальні, а також комбінації латеральних і медіальних медулярних інфарктів. В останньому випадку вони характеризувалися поєднанням неврологічних симптомів, поліморфізмом виявів. Латеральна локалізація інфарктного вогнища у 60 % випадків супроводжувалася альтернувальним синдромом Валленберга. Однібічні медіальні медулярні інфаркти маніфестували синдромом чисто моторної геміплегії, порушенням пропріоцептивної чутливості контралатерально; двобічні — бульбарним синдромом, в'ялим тетрапарезом, порушеннями дихання. Перебіг медулярного інфаркту сприятливіший у разі латеральної локалізації вогнища. Медіальні медулярні, а також комбіновані інфаркти мали тяжчий перебіг і несприятливі наслідки.

**Висновки.** Статистичний аналіз засвідчив, що латеральні медулярні інфаркти корелювали з системним запамороченням, нудотою та блюванням ( $p = 0,031$ ;  $DI 0,54-0,94$ ), ністагмом ( $p = 0,004$ ;  $DI 0,54-0,94$ ), іпсилатерально — із сегментарним порушенням больової і температурної чутливості на лиці ( $p = 0,03$ ;  $DI 0,36-0,8$ ), синдромом Бернара—Горнера ( $p = 0,008$ ;  $DI 0,48-0,9$ ), мозочковою атаксією ( $p = 0,004$ ;  $DI 0,54-0,94$ ), контралатерально — з гіпестезією больової та температурної чутливості за провідниковим типом ( $p = 0,03$ ;  $DI 0,36-0,8$ ). Медіальні медулярні інфаркти корелювали з контралатеральною тактильною анестезією та батіанестезією ( $p = 0,001$ ;  $DI 0,36-0,98$ ), тетрапарезом ( $p = 0,009$ ;  $DI 0,23-0,89$ ). Досить часто виявлялися дизартрія, дисфонія (у 65 % випадків), дисфагія (у 55 %), рідше — гикавка, дихальна дисфункція (у 35 %). Знання специфічних неврологічних ознак ураження проксимальної судинної території може поліпшити клінічну діагностику інфаркту довгастого мозку. Проте достовірне визначення окремих варіантів медулярних інфарктів можливе лише за умови врахування типових клінічних виявів і даних нейровізуалізації.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, медулярний інфаркт, клінічні форми, променева діагностика.

Довгастий мозок відповідно до анатомічної топографії та особливостей його кровопостачання артеріальними гілками задньоциркулярного басейну відносять до проксимальної інтракраніальної території стовбура головного мозку, яка охоплює також задньо-нижню частину мозочка [14, 17, 45]. Кровопостачання цієї території здійснюється артеріальними гілками, які послідовно відходять від інтракраніального відділу хребтових

артерій (дві спинномозкові артерії (передня і задня), а також задня нижня артерія мозочка (ЗНАМ) та її чисельні гілочки). Саме дрібні парамедіанні артеріальні гілочки хребтових артерій і ЗНАМ живлять кров'ю бічний відділ довгастого мозку. Розрізняють латеральні, медіальні (парамедіанні), дорсальні гілки артерій задньої циркуляції та відповідні їм ділянки довгастого мозку, які відповідають локалізації інфарктного вогнища в разі гострого по-

рушення мозкового кровообігу [19, 20, 43]. Відповідно розрізняють латеральні, медіальні інфаркти довгастого мозку, а також комбінації латеральних та медіальних інфарктів [13, 35, 41].

З огляду на наведене вище в разі виникнення медулярного, мостового або мезенцефального інфаркту методологічно неприйнятним є застосування формулювання діагнозу «ішемічний інсульт у судинах вертебрально-базиллярного басейну», який не відображує локалізацію вогнища інфаркту, його варіант. Однак практичні лікарі досить часто використовують таке визначення стовбурових інсультів.

Методологічно необґрунтованим також слід вважати визначення діагнозу медулярного інфаркту з урахуванням артерії, в басейні якої виникло інфарктне вогнище. Такий підхід прийнятний лише у разі розвитку півкульних інфарктів внаслідок тромботичного або оклюзивного ураження артерій великого або середнього калібру, що мають чіткі межі васкуляризації. Діагноз медулярного інфаркту та інфаркту інших відділів стовбура головного мозку не рекомендується підмінити діагнозом тромбозу або емболії певної артерії, оскільки інтракраніальні судинні території суміжних ділянок стовбура мозку перекривають одна одну, утворюючи судинне об'єднання [46]. Тому неврологічна клініка стовбурових інфарктів не завжди співвідноситься з певним судинним басейном.

Вирішальні докази про неприпустимість ототожнення інфаркту довгастого мозку з діагнозом оклюзії певної артерії отримано в кінці ХХ ст. після впровадження методів візуалізації тканини мозку та судинної системи [13, 22].

Частота розвитку інфаркту довгастого мозку варіює від 14 % [12] до 19,6—24,0 % [4, 46] від усіх ішемічних інсультів стовбура головного мозку. Найчастіше діагностують латеральний медулярний інфаркт, його частота досягає 2,0 % від усіх півкульних і стовбурових ішемічних інсультів [36].

У клінічному дослідженні J.S. Kim та співавт. (1999) повідомляється, що 75 % медулярних інфарктів зумовлені латеральною локалізацією вогнища і лише 25 % — медіальною [23]. За даними інших авторів [21], частота латеральних і медіальних інфарктів становить відповідно 78 і 19 %, тобто їхнє співвідношення — 4:1. Досить рідко трапляється дорсальний інфаркт довгастого мозку [1].

Латеральний інфаркт довгастого мозку виникає у ділянці бічних його відділів унаслідок оклюзивних уражень дрібних парамедіанних артерій та латеральних гілок, які відходять від хребтової артерії (ХА), ЗНАМ, нижніх відділів основної артерії (ОА), рідше — передньої нижньої артерії мозочка (ПНАМ) [1]. Тому як синоніми й досі використовують такі поняття, як синдром Валленберга, синдром задньої нижньої артерії мозочка, синдром артерії бічної фасетки довгастого мозку, дорсолатеральний інфаркт довгастого мозку.

Вперше клінічні вияви інфаркту бічного відділу довгастого мозку описав відомий німецький невролог А. Валленберг (1895), який спочатку ототожнював його розвиток з емболічною оклюзією ЗНАМ [49]. Тому синдром у подальшому стали називати його ім'ям або синдромом задньої нижньої артерії мозочка. Пізніше М.А. Захарченко (1911) розвиток латерального інфаркту довгастого мозку також пов'язував з оклюзією ЗНАМ [6]. Саме тому у медичній літературі радянського періоду для ішемічного ураження цієї артерії використовували епонім «синдром Валленберга — Захарченка».

А. Валленберг, застосувавши морфологічні методи дослідження мозку, виявив невідповідність між ділянкою інфаркту і зоною васкуляризації ЗНАМ і припустив можливість існування зв'язку синдрому з ураженням ХА. Припущення А. Валленберга підтвердили у подальшому інші автори. Так, Н. Kraepelin, M.G. Jasargil (1961) на підставі обстеження 400 хворих з латеральним медулярним синдромом зробили висновок, що артеріальні гілки до латерального відділу довгастого мозку відходять від 4 артерій, причому в 11 % спостережень вони брали однакову участь у кровопостачанні, у 31 % випадків — відходили переважно від ХА, у 22 % — від ЗНАМ, у 20 % — від ПНАМ, у 16 % — від основної артерії [31].

С.М. Fisher та співавт. (1961), ґрунтуючись на аналізі стану артеріальної системи 16 хворих з латеральними медулярними інфарктами і 26 спостереженнях інших авторів, зробили висновок, що латеральний інфаркт довгастого мозку приблизно у 75 % випадків зумовлений закупоркою ХА [19]. J.S. Kim та співавт. (1998) при обстеженні 34 пацієнтів у 23,5 % випадків діагностували ураження ЗНАМ, у 38,2 % — ХА, у 26,5 % — одночасне ураження ХА та ЗНАМ, в 11,8 % випадків оклюзивного ураження артерій не виявлено [25].

Отже, латеральний інфаркт довгастого мозку може виникати у разі ураження інтракраніального відділу ХА, ЗНАМ, рідше — ОА та ПНАМ. Тому його клінічну картину не треба ототожнювати з раніше описаним синдромом ЗНАМ та його варіантами.

Клінічна картина латерального медулярного інфаркту тісно пов'язана з топографією рівня ураження довгастого мозку (верхня частина, середня, нижня), який визначають на зрізах Т2-зваженого зображення МРТ-дослідження з використанням таких критеріїв: верхня частина довгастого мозку відповідає дорсолатеральному випинанню на рівні нижньої ніжки мозочка, середня частина — вентролатеральним випинанням нижнього ядра олив, нижня частина — округлій формі довгастого мозку [26].

W. Kameda та співавт. (2004) провели аналіз клінічних та МР-томографічних параметрів 214 пацієнтів і показали, що найчастіше латеральний медулярний інфаркт локалізувався у середній частині довгастого мозку (35 % випадків), у верхній

частині — у 29 % випадків і найрідше — у нижній частині (15 %) [21].

Узагальнюючи дані неврологічної клініки латеральних медулярних інфарктів, наведені у публікаціях останніх років [21, 41, 43], можна виділити репрезентативні симптоми, що складають альтернувальний синдром Валленберга: сенсорні розлади (89 %) — порушення чутливості на лиці за сегментарним дисоційованим типом у зонах Зельдера на боці вогнища внаслідок ураження низхідного тракту і спинномозкового ядра V пари черепно-мозкових нервів (ЧМН), а також гіпестезія больової і температурної чутливості за гемітипом з протилежного боку (порушення функції спинномозково-таламічного шляху); дизартрія, дисфонія (75 %) внаслідок парезу м'язів голосових зв'язок, м'якого піднебіння, зумовленого ураженням рухового подвійного ядра (*nucl. ambiguus*); запаморочення (73 %) — дисфункція вестибулярних ядер; синдром Бернара — Горнера (72 %) на боці вогнища ураження (порушення функції низхідних симпатичних волокон); мозочкова атаксія на боці ішемії внаслідок ураження передніх та задніх спинномозково-мозочкових шляхів; горизонтальний ністагм (57 %), зумовлений ураженням вестибулярних ядер та їхніх зв'язків; дисфагія (57 %) в результаті ураження ядер IX і X пар нервів; головний біль (47 %). За такої клінічної ситуації патологічний процес (тромбоз — у 60 % випадків, емболія — у 35 %) локалізується в ХА, а не в ЗНАМ, як вважали раніше [43].

Якщо латеральний інфаркт довгастого мозку поширюється на бічну поверхню моста, то до його типових ознак додаються ознаки парезу м'язів, що іннервуються VI і VII нервами [7, 30].

Латеральні інфаркти довгастого мозку можуть бути ідентифіковані, якщо МРТ головного мозку виконано через 24—48 год від початку інсульту. Вони мають форму трикутника (протяжністю 7—10 мм в росто-каудальному напрямку), оберненого верхівкою до дна IV шлуночка, а основою — до бічної поверхні довгастого мозку [19]. Вентрально ділянка інфаркту обмежена оливою, медіально — корінцями XII пари ЧМН, дорсально доходить до сірої речовини дна четвертого шлуночка, рострально — до варолієвого мосту [32].

Медіальний інфаркт довгастого мозку виникає у разі ішемічного ураження структур вентро-медіального відділу довгастого мозку з одного боку. Це рідкісний варіант інфаркту проксимальної судинної території задньої циркуляції. Ідентифікація його стала можливою завдяки використанню методів нейровізуалізації [26, 42]. Аналіз даних 4200 пацієнтів, проведений Е. Kumral та співавт. (2002), показав, що частота медіальних медулярних інфарктів з-поміж усіх ішемічних інсультів становить 0,25 % та менше 1 % — серед інфарктів задньоциркулярного басейну. У структурі ішемічних медулярних інфарктів частка медіальних становила 3 %

[21]. Невелику частоту виникнення медіальних медулярних інфарктів пояснюють двобічним початком передньої спинномозкової артерії від ХА, гілочки якої відіграють основну роль у кровопостачанні медіального відділу довгастого мозку, а також компенсацією кровотоку через «бульбарне артеріальне кільце» [1].

Причиною розвитку медіальних інфарктів довгастого мозку здебільшого бувають оклюзивні ураження ХА [10, 18, 39] або передньої спинномозкової артерії [15, 48], рідше — парамедіанних гілок, що відходять від них і нижніх відділів ОА [13]. Тому в літературі використовують різні синоніми медіального інфаркту довгастого мозку: синдром передньої спинномозкової артерії, передньо-медіальний синдром, передній бульбарний синдром Дежеріна, нижня перехресна геміплегія, альтернувальна геміплегія під'язикового нерва [1].

Медіальні інфаркти довгастого мозку вперше були описані Дежеріном, який виділив таке клінічне поняття, як «передній бульбарний синдром», або «нижня перехресна геміплегія», і описав три варіанти цього синдрому: перший типовий — іпсилатеральний параліч м'язів язика в поєднанні з гетеролатеральним геміпарезом і порушеннями пропріоцептивної чутливості; другий варіант характеризується комбінацією клінічних виявів медіального та латерального інфарктів довгастого мозку; третій варіант виявляється двобічним медіальним інфарктом [16]. У медичній літературі радянського періоду медіальний синдром довгастого мозку кваліфікували як синдром Джексона, що не відповідає історичній дійсності.

Повний синдром ураження вентро-медіального відділу довгастого мозку з одного боку (Дежеріна) характеризується іпсилатеральним парезом м'язів половини язика за периферичним типом за рахунок ураження ядра і корінця під'язикового нерва з гетеролатеральним геміпарезом за центральним типом, батігіпестезією внаслідок ураження кірково-спинномозкового шляху та медіальної петлі. Серед неповних синдромів виділяють синдром Джексона, який характеризується парезом і атрофією м'язів половини язика на боці вогнища внаслідок ураження корінця XII пари нерва і контралатеральним центральним геміпарезом.

Виділяють також синдром чисто моторної геміплегії (Фішера), який виявляється контралатеральною щодо вогнища геміплегією, зумовленою ураженням кірково-спинномозкового шляху [13]; сенсомоторний інсульт — контралатеральний геміпарез, порушення глибокої чутливості та незначна гіпестезія больової чутливості, що пояснюється частковим ураженням спинномозково-таламічного шляху, розташованого в поверхнево-бічній частині довгастого мозку [24]; двобічний медіальний медулярний інфаркт — в'ялий або спастичний тетрапарез, бульбарний синдром та порушення дихання; непостійними симптомами бувають

парез м'язів язика та двобічне порушення глибокої чутливості в пальцях кінцівок [14, 24, 33].

Частота розвитку зазначених варіантів інфарктів довгастого мозку неоднакова. За даними E. Kumral та співавт. (2002), які проаналізували 11 випадків медіального медулярного синдрому, підтвердженого даними МРТ, у 7 (64 %) пацієнтів діагностовано класичний синдром Дежеріна, у 2 (18 %) — чисто моторний геміпарез, у 1 (9 %) — сенсомоторний геміпарез і ще у одного (9 %) пацієнта — двобічний медіальний медулярний синдром. Однак J.S. Kim та співавт. (1995), ґрунтуючись на дослідженні 18 хворих з клінічно та МРТ-верифікованими медіальними медулярними ішемічними інфарктами, лише у 2 (11 %) пацієнтів виявили синдром Дежеріна, у 13 (72 %) — сенсомоторний геміпарез, у 2 (11 %) — чисто моторний геміпарез, у одного (6 %) хворого — двобічний медіальний медулярний синдром.

Статистичний аналіз 214 випадків інфарктів довгастого мозку, проведений W. Kameda та співавт. (2004), засвідчив, що медіальні інфаркти найчастіше (у 56 % випадків) локалізувалися у верхній частині довгастого мозку, рідше — у середній (27 %), найрідше — у нижній (7 %). Автори також описали неврологічну клініку медулярних інфарктів довгастого мозку, виділивши типові симптоми: слабкість кінцівок (93 %), гемісенсорні порушення м'язово-суглобової чутливості, поколювання, оніміння у ділянці лиця, затерплість кінцівок, некомфортні парестезії (68 %), відсутність глоткового рефлексу (56 %), запаморочення (56 %), дизартрія (53 %), ністагм (51 %), нудота та блювання (44 %), мозочкова атаксія (33 %), парез мимічних м'язів (30 %), парез м'язів язика (30 %), дисфагія (29 %).

Комбінацію медіального і латерального інфарктів довгастого мозку (половинний інфаркт довгастого мозку) вперше описав Дежерін [16]. Такий інфаркт трапляється рідко і може розвиватися в разі оклюзії ХА, виявляється поєднанням симптомів латерального (сегментарний тип порушення чутливості на лиці, синдром Бернара — Горнера, дисфонія, дисфагія, дизартрія, мозочкова атаксія, перехресна гемігіпестезія) та медіального (парез м'язів язика з контралатеральною батіанестезією та геміпарезом/геміплегією) інфарктів довгастого мозку, що відповідають альтернуальному синдрому Бабінського — Нажотта [34].

E. Korbel та співавт. (2009) на підставі кореляційного аналізу даних неврологічної клініки 407 пацієнтів із задньоциркулярними ішемічними інфарктами Англійського медичного центру задньоциркулярного кровообігу показали, що інфаркти інтракраніальної проксимальної території здебільшого корелювали з дисфагією ( $p < 0,004$ ; ДІ 1,7—18,8), нудотою/блюванням ( $p < 0,002$ ; ДІ 1,5—6,8), синдромом Бернара — Горнера ( $p < 0,001$ ; ДІ 2,3—23,5), сенсорними порушеннями внаслідок ураження V пари ЧМН ( $p < 0,001$ ; ДІ 1,8—11,7).

Отже, варіанти медулярних інфарктів є різними за клінічними виявами, до того ж, виявляються не моносимптомно, а комбінацією неврологічних симптомів залежно від локалізації ураження. Клінічна діагностика їх, на жаль, є ненадійною, оскільки оклюзія певного судинного русла може уражати невральні структури сусідніх територій, різних за функцією. У такому разі медулярний інсульт виявляється поєднанням симптомів, поліморфізмом виявів. Проведення клініко-нейровізуалізаційних зіставлень може поліпшити клінічну діагностику медулярних інфарктів. Однак у вітчизняній літературі лише поодинокі публікації присвячені клінічній та МР-томографічній діагностиці медулярних інфарктів [2].

**Мета дослідження** — оцінити значення клінічних неврологічних критеріїв та методів нейровізуалізації в діагностиці інфарктів довгастого мозку.

### Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження 22 пацієнтів (12 чоловіків і 10 жінок) з гострим інфарктом довгастого мозку віком від 50 до 85 років (середній вік —  $(61,3 \pm 10,4)$  року), які лікувалися у 2007—2010 рр. у неврологічному центрі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Хворі госпіталізовані в клініку в перші 6—24 год після появи первинних симптомів інсульту. Основною причиною порушення мозкового кровообігу була артеріальна гіпертензія в поєднанні з атеросклерозом судин (81,8 % випадків), у решті випадків артеріальна гіпертензія поєднувалася із цукровим діабетом.

Клініко-неврологічне обстеження включало вивчення анамнезу і темпу розвитку інсульту. Детально аналізували соматичний і неврологічний статус пацієнтів на момент госпіталізації. Вивчали чинники ризику виникнення інфаркту довгастого мозку. Всім хворим проводили моніторинг артеріального тиску (АТ), призначали кардіологічне обстеження з використанням 12-канальної електрокардіографії, дослідження очного дна окулістом.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на момент госпіталізації за шкалами NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [11] і B. Hofferberth та співавт. (1990). Відновлення неврологічних функцій оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) [38], ступінь порушення життєдіяльності пацієнта — за індексом Бартел (ІБ) [44]. Обсяг та зворотність неврологічного дефіциту визначали на момент госпіталізації та на 7-му, 14-ту і 21-шу добу спостереження. Функціональний стан магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі та інтракраніальних артерій досліджували за допомогою транскраніальної доплерографії (ТКДГ) і триплексного доплерівського сканування (Ultima PA «Радмір» (L = 5—10/40 Е; p = 2—3/20 Е)) за стандартними методиками. Локаліза-

цію та розмір ішемічного вогнища верифікували за допомогою МРТ-дослідження головного мозку (на апараті Flexart (Toshiba) з напругою поля 1,5 Тл), яке виконували на момент госпіталізації та (за необхідності) в динаміці в стандартних T1-, T2-режимах і у дифузійно-зваженому (ДЗ) режимі. Розмір вогнища інфаркту довгастого мозку визначали за даними МРТ шляхом прямого вимірювання з урахуванням коефіцієнта збільшення томограми, тобто за співвідношенням між реальним розміром досліджуваних структур та розміром їхнього зображення на знімку. Ми вибирали зріз з найбільшим розміром інфаркту, який визначали за формулою еліпсоїда:

$$V = 0,52 \cdot A \cdot B \cdot C,$$

де  $V$  — об'єм вогнища ураження;  $A, B, C$  — його діаметри, 0,52 — коефіцієнт для підрахунку об'єму неправильного еліпсоїда [8].

Усім хворим проводили стандартні лабораторні тести: досліджували рівень глюкози в крові, сечовини, гематокриту, фібриногену, показники коагуляційних властивостей крові.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою непараметричних тестів та програм статистичного аналізу Microsoft Office Excel 2007, програми SPSS Statistics 17,0 (Statistic Package for the Social Sciences) та Stata 10,0. Для порівняння частотних характеристик розподілу неврологічних симптомів між групами хворих використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона і точний критерій Фішера у разі малої кількості ознак в порівнюваних групах ( $< 5$ ). Довірчі межі визначено за відкоригованим методом Вальда. Порівняння динаміки неврологічного дефіциту проведено з допомогою критерія Вілкоксона. Статистично достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Серед обстежених 22 хворих з інфарктом довгастого мозку у 15 (68,2 %) діагностували латеральний медулярний інфаркт, у 5 (22,7 %) — медіальний, ще у 2 (9,1 %) — комбіноване ураження медіальної та латеральної ділянок довгастого мозку. Визначення варіантів інфаркту довгастого мозку ґрунтувалося на даних неврологічної клініки і методів нейровізуалізації. Захворювання у більшості випадків (59 %) виникало гостро, після фізичного перенавантаження або психоемоційного напруження, супроводжувалося запамороченням, нудотою, одно- чи багаторазовим блюванням, порушенням ковтання, артикуляції. Серед обстежених хворих у 14 (63,6 %) виявлено ізольовані медулярні інфаркти, у 8 (36,4 %) — поєднані, у 6 з них зафіксоване додаткове ішемічне вогнище у півкулях мозочка, у одного пацієнта — в таламусі та ще у одного — на рівні ніжки головного мозку. В період до 24 год після початку інсульту інфарктне вогнище не виявляли у 36,4 % пацієнтів, що трак-

тували як хибнонегативні результати. За даними W. Kiker та співавт. (2002), частота невиявлених вогнищ інфаркту довгастого мозку становила 33 % у перші 24 год з моменту розвитку захворювання. Я.С. Бабій та співавт. (2005) у першу добу після інфаркту стовбура головного мозку не виявляли вогнищ ураження у 33 % пацієнтів, а С. Oppenheim і співавт. (2000) — у 31 %.

Узагальнені клінічні неврологічні симптоми та уражені нервові утворення у хворих з латеральними та медіальними медулярними інфарктами у гострий період захворювання наведено у таблиці.

Проведений кореляційний аналіз даних неврологічної клініки пацієнтів з медулярними інфарктами засвідчив, що латеральні інфаркти довгастого мозку корелювали із системним запамороченням, нудотою та блюванням ( $p = 0,031$ ; ДІ 0,54—0,94), ністагмом ( $p = 0,004$ ; ДІ 0,54—0,94), іпсилатерально — із сегментарним порушенням больової та температурної чутливості на лиці ( $p = 0,03$ ; ДІ 0,36—0,8), синдромом Бернара—Горнера ( $p = 0,008$ ; ДІ 0,48—0,9), мозочковою атаксією ( $p = 0,004$ ; ДІ 0,54—0,94), контралатерально — з гіпестезією больової та температурної чутливості за провідниковим типом ( $p = 0,03$ ; ДІ 0,36—0,8). Медіальні медулярні інфаркти здебільшого корелювали з контралатеральною тактильною анестезією та батіанестезією ( $p = 0,001$ ; ДІ 0,36—0,98), а також руховими порушеннями (тетрапарез) ( $p = 0,009$ ; ДІ 0,23—0,89).

У хворих з медулярними інфарктами досить часто виявляли дизартрію, дисфонію (у 65 % випадків), дисфагію (у 55 %). Мали значення також деякі рідкісні симптоми ураження довгастого мозку: гикавка, дихальна дисфункція (у 35 %).

Дані статистичного аналізу свідчать, що найпоширеніший з інфарктів довгастого мозку — латеральний медулярний інфаркт — найчастіше виявлявся системним запамороченням, нудотою, блюванням (80 %), ністагмом (80 %), мозочковою атаксією на боці ураження (80 %), синдромом Бернара—Горнера (73 %), сегментарною анестезією больової та температурної чутливості на лиці (60 %) і гемігіпестезією больової та температурної чутливості за провідниковим типом з протилежного боку (60 %). Наведені неврологічні симптоми є складовими альтернувального синдрому Валленберга.

Класичний альтернувальний синдром Валленберга ми виявили у 9 (60 %) хворих з латеральним медулярним інфарктом, тобто цей синдром був патогномонічним для цієї клінічної форми інфаркту довгастого мозку. Ще у 6 (40 %) хворих неврологічний статус відповідав неповному синдрому Валленберга, який найчастіше виявлявся системним запамороченням, ністагмом, мозочковою атаксією, бульбарними розладами. Такі неврологічні порушення виникали при ураженні парамедіанних гілок нижніх відділів ОА, медіальних чи латераль-

Т а б л и ц я  
Клінічні вияви та частота їх виникнення у хворих з різними варіантами медулярних інфарктів

Клінічна ознака	Уражені мозкові утворення	Медулярні інфаркти		p	Ді
		Латеральні (n = 15)	Медіальні (n = 5)		
Системне запаморочення, нудота та блювання	Присінкові ядра	12 (80 %)*	1 (20 %)	0,031	0,54—0,94
Ністагм	Вестибулярні ядра та їхні зв'язки	12 (80 %)*	—	0,004	0,54—0,94
Сегментарна анестезія больової та температурної чутливості на обличчі	Низхідний корінець V пари або ядро спинномозкового шляху	9 (60 %)*	—	0,030	0,36—0,80
Синдром Бернара — Горнера на боці ураження	Низхідні симпатичні волокна	11 (73 %)*	—	0,008	0,48—0,90
Дизартрія, дисфонія	Подвійне рухове ядро IX та X пар нервів	10 (67 %)	3 (60 %)	0,594	
Дисфагія	Ядра IX, X пар нервів	8 (53 %)	3 (60 %)	0,600	
Гикавка	Дихальний центр сітчастого утворення	5 (33 %)	2 (40 %)	0,594	
Дихальна дисфункція	Дихальний центр сітчастого утворення	4 (27 %)	3 (60 %)	0,207	
Гіпотонія на боці ураження	Спинномозково-мозочкові шляхи	7 (47 %)	—	0,083	
Мозочкова атаксія на боці ураження	Спинномозково-мозочкові шляхи	12 (80 %)*	—	0,004	0,54—0,94
<b>Контралатеральні порушення</b>					
Гемігіпестезія больової та температурної чутливості за провідниковим типом	Спинномозково-таламічний шлях	9 (60 %)*	—	0,030	0,36—0,80
Моторний геміпарез	Пірамідний шлях	—	2 (40 %)	0,053	
Тактильна анестезія та батіанестезія	Медіальна петля	—	4 (80 %)*	0,001	0,36—0,98
Тетрапарез	Двобічне ураження пірамідних шляхів	—	3 (60 %)*	0,009	0,23—0,89

\* Вірогідність розподілу частотних характеристик неврологічних симптомів між групами при  $p < 0,05$ .

них гілок ЗНАМ з розвитком невеликих вогнищ ураження (4—6 мм<sup>3</sup>) у ділянці довгастого мозку.

У 8 (53 %) хворих з латеральним медулярним інфарктом виявлялася нейрогенна ротоглоткова дисфагія як складова бульбарного синдрому, що негативно впливало на ротову і глоткову фазу ковтального процесу. У нещодавно проведеному дослідженні І. Audoğdu та співавт. (2001) порівнювали вираженість дисфагії у хворих з латеральним медулярним інфарктом (22 пацієнти), унілатеральним півкульним інфарктом (22) та у разі унілатерального периферичного парезу 9 і 10 пари ЧМН (4 спостереження). Результати клінічного порівняння показали, що дисфагія була найвираженішою у хворих з латеральним медулярним інфарктом.

Для ілюстрації наводимо власне спостереження № 1. Хворий П., 60 років, історія хвороби № 3129716, госпіталізований у відділення неврології 28.12.09 р. зі скаргами на виражене запаморочення системного характеру, нудоту, багаторазове блювання, порушення координації рухів (неможливість ходити та стояти зі схильністю до падіння вліво), порушення ковтання. Захворів гостро, коли на тлі підвищення АТ до 170/120 мм рт. ст. ви-

никли вищенаведені скарги. З 2003 р. спостерігається підвищення АТ, гіпотензивних препаратів систематично не приймав. Об'єктивно: пульс — 72 уд./хв, ритмічний, АТ — 160/80 мм рт. ст. Синдром Бернара — Горнера зліва, горизонтальний ністагм, сегментарна анестезія больової і температурної чутливості на лиці зліва, виражені дисфагія, дисфонія, дизартрія, язик по середній лінії, знижений глотковий рефлекс. Парезів кінцівок не виявлено, сухожилкові рефлекси на руках симетричні, колінні D > S, ахіллові — D = S, позитивний симптом Штрюмпелля двобічний. Знижений тонус м'язів у лівих кінцівках. Правобічна гемігіпестезія больової і температурної чутливості за провідниковим типом, інтенційне тремтіння при виконанні пальце-носової, п'яtkово-колінної проб. Обсяг неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS становив 9 балів, що відповідало порушенням середнього ступеня тяжкості, за шкалою В. Hoffenberth та співавт. — 22 бали (тяжкі порушення). Ультразвукове дослідження (УЗД) магістральних судин голови і ТКДГ виявили інтракраніальний стеноз просвіту лівої ХА до 86 %, стеноз ЗНАМ — 72 %. МРТ-зображення головного мозку наведено на рис. 1.

Діагноз: латеральний ішемічний інфаркт довгастого мозку з альтернувальним синдромом Валленберга на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ступеня.

Неврологічний дефіцит у цьому випадку зумовлений ураженням латерально локалізованих структур довгастого мозку.

МРТ-дослідження головного мозку хворих з латеральним медулярним інфарктом, виконане через 12—24 год від початку інсульту, виявило ізольовані вогнища ураження довгастого мозку у 3 хворих, поєднане ураження довгастого мозку і мозочка — у 6. Найчастіше латеральні медулярні інфаркти округлої форми локалізувалися у середній частині довгастого мозку (75 %), рідше — у верхній (25 %). Їхній розмір у середньому становив 45,6 мм<sup>3</sup>. У 6 пацієнтів вогнище ішемії не візуалізувалося, хоча у них була типова неврологічна клінічна картина медулярного латерального інфаркту. Хибнонегативні результати у такому разі пояснюються наявністю невеликих за розміром інфарктних вогнищ, які не візуалізуються у просторовому зображенні [37, 47].

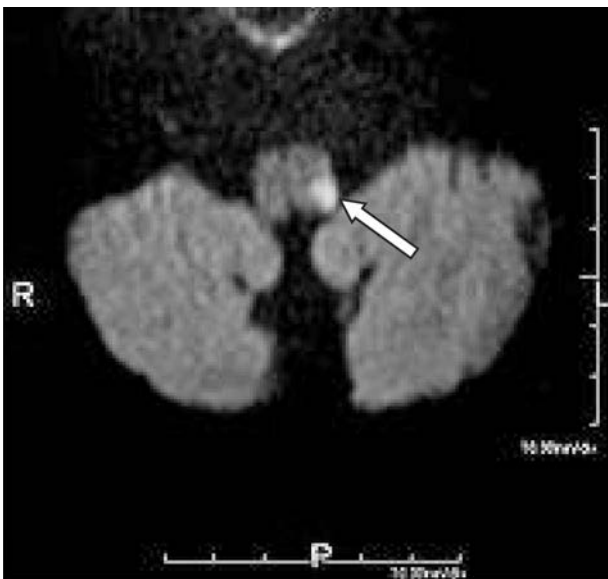
Медіальний медулярний інфаркт виявляли в 3 рази рідше порівняно з латеральним — лише у 5 (22,7 %) хворих: у 2 випадках діагностували односторонній медулярний медіальний інфаркт, у 3 — двобічний.

Односторонні медулярні медіальні інфаркти у 2 пацієнтів маніфестували клінічною картиною синдрому чисто моторної геміплегії, зумовленою ураженням пірамідного шляху, розташованого в довгастому мозку медіальніше, або виявами сенсомоторного інсульту з розвитком контралатерального

геміпарезу та порушенням глибокої чутливості внаслідок ураження медіальної петлі.

Для ілюстрації наводимо клінічне спостереження № 2. Хворий О., 56 років, історія хвороби № 7298877, госпіталізований до неврологічного центру Олександрівської клінічної лікарні м. Києва 8.10.07 р. зі скаргами на виражену слабкість у лівих кінцівках. Захворів гостро після сну, на тлі підвищення АТ до 160/80 мм рт. ст. виникла слабкість лівої руки і ноги. Свідомість не втрачав. Протягом останніх 8 років хворіє на гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця з постійною формою миготливої аритмії. Гіпотензивну терапію систематично не приймав. Об'єктивно: пульс — 78 уд./хв, аритмічний, АТ — 150/80 мм рт. ст. Виражений лівобічний геміпарез, сухожилкові рефлексів з верхніх і нижніх кінцівок S > D, черевні рефлексів S < D, двобічний симптом Штрюмпелля, рефлекс Бабінського зліва. Незначне підвищення м'язового тону в лівих кінцівках. Чутливих та координаторних порушень не виявлено. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS становив 6 балів, що відповідає інсульту легкої тяжкості, за шкалою В. HOFFENBERG та співавт. — 12 балів (неврологічні порушення середньої тяжкості). УЗД магістральних судин голови і ТКДГ: виявлено гемодинамічно значущий стеноз правої середньої мозкової артерії (80 %), лівої середньої мозкової артерії (65 %) та правої ХА (55 %). МРТ-зображення головного мозку наведено на рис. 2.

Діагноз: медулярний медіальний ішемічний інфаркт (кардіоеMBOLІчний підтип) на тлі дисциркуля-



**Рис. 1.** МРТ-зображення головного мозку в ДЗ-режимі (аксіальна проекція) хворого П., 60 років, з гострим латеральним ішемічним інфарктом довгастого мозку. Через 8 год від початку захворювання в лівій задньо-латеральній ділянці довгастого мозку виявлено гіперінтенсивне вогнище інфаркту (стрілка) зі зниженим коефіцієнтом дифузії



**Рис. 2.** МРТ головного мозку хворого О., 56 років, ДЗ-зображення (аксіальна проекція) через 36 год від початку захворювання. У медіальній ділянці довгастого мозку справа виявлено вогнище інфаркту (стрілка) зі зниженням коефіцієнта дифузії та підвищенням МР-сигналу на ДЗ-зображенні

торної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ступеня.

Вирішальне значення у встановленні діагнозу мали результати нейровізуалізації.

Деякі інші неврологічні розлади були виявлені у спостереженні № 3. Хворий П., 68 років, історія хвороби № 3230285, госпіталізований до відділення цереброваскулярної патології 14.04.10 р. зі скаргами на відчуття слабкості в лівих кінцівках та утруднення мови. Захворювання виникло гостро на тлі підвищеного АТ до 160/80 мм рт. ст. Страждає протягом останніх п'яти років на гіпертонічну хворобу, систематично гіпотензивну терапію не приймав. Об'єктивно: пульс — 74 уд./хв, ритмічний, АТ — 155/80 мм рт. ст. Очні щілини, зіниці симетричні. Дизартрія, дисфонія, дисфагія, язик по середній лінії. Виражений лівобічний геміпарез, сухожилкові рефлексі S > D, лівий підшовний рефлекс знижений, черевні рефлексі S < D, симптом Штрюмпелля двобічний, помірно підвищений м'язовий тонус у лівих кінцівках. Порушена пропріоцептивна чутливість у пальцях лівої кисті та стопи, сенситивна атаксія при виконанні координаторних проб лівими кінцівками. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS — 9 балів, за шкалою В. Hoffenberth та спів-авт. — 16 балів, що відповідало середній тяжкості інфаркту. УЗД магістральних судин голови і ТКДГ виявили гемодинамічно значущі атеросклеротичні стенози обох сонних артерій (ліва внутрішня сонна артерія — 55 %, права — 60 %) та гемодинамічно значущі стенози обох ХА (75—80 %). МРТ-зображення головного мозку наведено на рис. 3.



**Рис. 3.** МРТ головного мозку хворого П., 68 років, через 36 год від початку захворювання. На ДЗ-зображенні (аксіальна проекція) у медіальній ділянці довгастого мозку справа визначається парамедіанне вогнище інфаркту (стрілка) зі зниженим коефіцієнтом дифузії

Діагноз: медулярний медіальний ішемічний інфаркт на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ступеня.

Особливістю цього клінічного спостереження є наявність у неврологічному статусі порушень пропріоцептивної чутливості на протилежному від вогнища ураження боці, що свідчить про ішемічне пошкодження волокон медіальної петлі. Волокна спинномозково-таламічного шляху, розташовані латеральніше, не уражені. Центральний лівобічний геміпарез зумовлений ураженням пірамідних шляхів.

Двобічний медіальний медулярний інфаркт реєстрували у 3 хворих. Клінічно він виявлявся порушенням свідомості, розладами дихання, бульбарним синдромом, в'ялим тетрапарезом. Вихідний рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS становив  $(16,0 \pm 0,8)$  бала, за шкалою В. Hoffenberth та спів-авт. —  $(25,2 \pm 0,5)$  бала, що відповідало тяжкому інфаркту. Усі клінічні спостереження закінчувалися фатально протягом перших 4 діб. Під час патологоанатомічного розтину виявлено двобічні вогнища у середній частині довгастого мозку, розташовані медіально, у 1 хворого вони поєднувалися з ураженням таламуса, ще у одного додаткове ішемічне вогнище розташовувалося на рівні ніжки головного мозку.

Ішемічні вогнища у хворих з медулярними медіальними інфарктами, оціненими за даними ДЗ МРТ, виявлено у 4 хворих, вони переважно локалізувалися у середній частині довгастого мозку (65 %), рідше — у верхньому (20 %) та нижньому (15 %) його відділах, мали округлу або кубічну форму. Їхній розмір у середньому становив  $52,7 \text{ мм}^3$ . У одного пацієнта достовірні ознаки ішемії довгастого мозку не візуалізувалися (хибнонегативний результат).

Ми спостерігали також 2 випадки синдрому Бабінського — Нажотта як вияв половинного інфаркту довгастого мозку. Клінічна картина була однаковою. На тлі повного благополуччя у хворих виникло виражене системне запаморочення, нудота, багаторазове блювання, порушення акту ковтання. У неврологічному статусі виявляли горизонтальний ністагм, синдром Бернара — Горнера, порушення чутливості на лиці за сегментарним дисоційованим типом, бульбарні та мозочкові порушення з контра-латеральним глибоким геміпарезом і порушенням больової, температурної та пропріоцептивної чутливості. Ішемічне вогнище в середній частині довгастого мозку кубічної форми, розміром  $64,8 \text{ мм}^3$  виявлено лише в одного хворого на ДЗ-зображенні через 32 год від початку захворювання. Ще у одного пацієнта не виявили інфарктну ділянку через 18 год від початку розвитку симптомів.

Вихідний рівень неврологічного дефіциту у пацієнтів з латеральними і медіальними медулярними інфарктами подібний. У хворих з латеральними інфарктами довгастого мозку неврологічні порушення за шкалою NIHSS становили  $(11,7 \pm 1,3)$  бала (інсульт середньої тяжкості), за шкалою В. Hoffenberth та спів-

авт. —  $(23,1 \pm 1,9)$  бала (тяжкий інсульт); у пацієнтів з медулярними медіальними інфарктами — відповідно  $(13,6 \pm 1,1)$  та  $(24,2 \pm 1,2)$  бала (тяжкий інсульт).

Усі хворі з медулярними інфарктами госпіталізовані до клініки поза межами 4,5-годинного терапевтичного вікна, тому тромболітичну терапію з використанням тканинного активатора плазміногену ми не проводили. Специфічна терапія включала антитромботичні та антиагрегантні засоби. Призначали ацетилсаліцилову кислоту (Аспірин) у дозі 325 мг протягом 48 год після виникнення перших симптомів інсульту, в подальшому використовували Аспірин у дозі 75—150 мг після їди ввечері, ресорбілакт внутрішньовенно крапельно в дозі 200 мл на добу або пентоксифілін у дозі 5 мл 2 % розчину внутрішньовенно крапельно протягом 5—7 діб. Хворим з кардіоемболічним підтипом інсульту призначали прямі антикоагулянти — гепарин у малих дозах або Клексан підшкірно у припупкову ділянку впродовж 5—7 діб з наступним переходом на пероральний прийом варфарину, підтримуючи міжнародне нормалізоване відношення у межах 2—3. Якщо медулярний інфаркт супроводжувався пароксизмом миготливої аритмії, то хворим вводили внутрішньовенно крапельно Кордарон у дозі 450—600 мг, а після припинення нападу призначали таблетовану форму препарату — по 200 мг 2—3 рази на добу з поступовим зменшенням дози. Застосовували також нейропротекторні та антиоксидантні засоби — Цераксон (у 16 пацієнтів), Корвітин (у 6) за прийнятою в клініці схемою [3, 5]. У разі розвитку набряку головного мозку призначали манітол у дозі 150—200 мл 15 % розчину в два-три прийоми впродовж 3—5 діб, Л-лізіну есцинат у дозі 5—10 мл або Трифас (торасемід) внутрішньовенно струминно впродовж 10 діб. У разі гикавки використовували Осетрон (ондансетрон) по 2—4 мл (4—8 мг) внутрішньовенно струминно, хворим зі скаргами на блювання — метоклопрамід у дозі 4—6 мл/добу внутрішньовенно струминно, у разі гіперсаливації при дисфагії — атропін по 0,5 мл 0,1 % розчину підшкірно тричі на добу. Строки активації хворого з гострим медулярним інфарктом визначали індивідуально.

Повний 21-денний протокол дослідження завершили 19 (86,4 %) з 22 пацієнтів. Троє хворих померло впродовж перших 7 діб спостереження.

Аналіз динаміки середнього бала неврологічного дефіциту у хворих з латеральним медулярним інфарктом на тлі лікування засвідчив, що відповідно до критерію Вілкоксона статистично значущий ( $p < 0,05$ ) регрес середнього бала за шкалами NIHSS і В. Hoffenberth та співавт. зафіксовано на 14-ту добу — відповідно  $(6,1 \pm 1,4)$  і  $(13,8 \pm 1,2)$  бала; на 21-шу добу спостереження зберігалися лише елементи синдрому Бернара — Горнера, незначна мозочкова атаксія та легка контралатеральна гемігіпестезія, оцінені за шкалою NIHSS у

$(3,9 \pm 1,1)$  бала, за шкалою В. Hoffenberth та співавт. — у  $(5,7 \pm 2,3)$  бала. Динаміка середніх параметрів неврологічного дефіциту у хворих з медулярними медіальними інфарктами не наводиться, оскільки у 3 з 5 випадків настала рання смерть.

Критерієм сприятливого наслідку вважали досягнення на тлі терапії показника за мШР 0—2 бали, несприятливого — 3—5 балів, смерть — 6 балів. Ступінь дезадаптації пацієнта визначали згідно з ІБ: мінімальний —  $\geq 95$  балів, помірний — 94—75 балів, середній — 74—50, тяжкий —  $< 50$  балів.

Зіставлення неврологічного/функціонального результату терапії з різними формами медулярних інфарктів засвідчило, що на 21-шу добу сприятливого наслідку (0—2 бали) досягнуто у 86,7 % хворих з латеральним інфарктом, несприятливого — у 13,3 %; у пацієнтів з медіальним медулярним інфарктом сприятливий наслідок відзначено у 20 %, рівень ранньої смерті становив 60 %. У 2 клінічних спостереженнях з комбінованим ураженням латеральної та медіальної ділянок довгастого мозку наслідки лікування були несприятливими.

Фонова функціональна спроможність хворих з медулярними інфарктами за ІБ відповідала тяжкій дезадаптації —  $(34,5 \pm 15,0)$  бала (діапазон 20—65). Функціональної незалежності (ІБ  $\geq 95$  бала) досягнуто у 6 пацієнтів з латеральними медулярними інфарктами, що клінічно виявлялися неповним альтернувальним синдромом Валленберга.

Аналіз результатів дослідження 22 пацієнтів з інфарктами довгастого мозку засвідчив, що здебільшого вони характеризуються тяжким і надто тяжким неврологічним дефіцитом. Залежно від локалізації інфарктного вогнища розрізняють латеральні, медіальні інфаркти, а також комбінації латеральних і медіальних медулярних інфарктів. В останньому випадку вони характеризувалися поєднанням неврологічних симптомів, поліморфізмом виявів. Латеральна локалізація інфарктного вогнища часто супроводжується альтернувальним синдромом Валленберга. Перебіг медулярного інфаркту сприятливіший у разі латерального інфаркту довгастого мозку. Медіальні медулярні інфаркти і комбіновані мали тяжчий перебіг та несприятливі наслідки.

## Висновки

Серед інфарктів проксимальної судинної території найчастіше виявляли латеральний інфаркт довгастого мозку, рідше — медіальний та комбінацію латерального і медіального медулярного інфарктів.

Латеральні медулярні інфаркти корелювали з системним запамороченням, нудотою та блюванням ( $p = 0,031$ ; ДІ 0,54—0,94), ністагмом ( $p = 0,004$ ; ДІ 0,54—0,94), іпсилатерально — із сегментарним порушенням больової та температурної чутливості на лиці ( $p = 0,03$ ; ДІ 0,36—0,8), синдромом Бернара — Горнера ( $p = 0,008$ ; ДІ 0,48—0,9), мозочковою атаксією ( $p = 0,004$ ; ДІ 0,54—0,94), контрала-

терально — з гіпестезією больової та температурної чутливості за провідниковим типом ( $p = 0,03$ ; ДІ 0,36—0,8). Медіальні медулярні інфаркти корелювали з контралатеральною тактильною анестезією та батіанестезією ( $p = 0,001$ ; ДІ 0,36—0,98), тетрапарезом ( $p = 0,009$ ; ДІ 0,23—0,89).

Після розвитку медулярних інфарктів у хворих часто виявлялися дизартрія, дисфонія (у 65 % випадків), дисфагія (у 55 %), а також деякі рідкісні симптоми ураження довгастого мозку: гикавка, дихальна дисфункція (у 35 %).

Знання специфічних неврологічних ознак ураження проксимальної судинної території, яка безпосередньо кровопостачається ХА та її гілкою ЗНАМ, може поліпшити клінічну діагностику інфаркту довгастого мозку. Проте достовірне визначення окремих варіантів медулярних інфарктів можливе лише за умови врахування типових клінічних виявів і даних нейровізуалізації. Оскільки після розвитку гострої ішемії довгастого мозку зміни МР-сигналу можуть виникати відстрочено, то доцільно проводити МРТ-дослідження в динаміці.

## Література

1. Антонов И.П., Питкина А.С. Вертебрально-базилярные инсульты.— М.: Беларусь, 1977.— 240 с.
2. Бабий Я.С., Виничук С.М., Ялынская Т.А. Диагностика острого инфаркта ствола головного мозга с использованием клинических критериев и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 1.— С. 1—6.
3. Виничук С.М., Прокопів М.М., Черенко Т.М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта // Укр. неврол. журн.— 2010.— № 1 (14).— С. 8—19.
4. Виничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт.— К.: Наук. думка, 2006.— 280 с.
5. Виничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О. та ін. Нейропротекція в сучасній стратегії лікування гострого ішемічного інсульту: доцільність застосування комплексного підходу // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 4 (66).— С. 3—10.
6. Захарченко М.А. Сосудистые заболевания мозгового ствола.— М., 1911.
7. Кожевников А.М. Закупорка задней нижней мозжечковой артерии // Рус. клин.— 1927.— № 8.— С. 45—60.
8. Лебедев В.В., Крилов В.В., Тиссен Т.П., Халчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии.— М.: Медицина, 2005.— 360 с.
9. Aydogdu I., Ertekin C., Tarlaci S. et al. Dysphagia in lateral medullary infarction (wallenberg's syndrome). An acute disconnection syndrome in premotor neurons related to swallowing activity? // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 2081—2087.
10. Bernasconi A., Bassetti C., Bogousslavsky J. Medial medullary stroke: clinical-MRI study of 6 patients // Cerebrovasc. Dis.— 1994.— Vol. 4.— P. 253.
11. Biller J., Love B.B., March E.E. et al. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. A pilot study // Stroke.— 1990.— Vol. 21 (7).— P. 1008—1012.
12. Bogousslavsky J., Van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke // Stroke.— 1988.— Vol. 19.— P. 1083—1092.
13. Caplan L.R. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture // Stroke.— 2000.— Vol. 31.— P. 2011—2023.
14. Curier R.D. Syndromes of the medulla oblongata // Handb. Clin. Neurol.— 1969.— Vol. 2.— P. 217—237.
15. Davison C. Syndrome of the anterior spinal artery of the medulla oblongata // J. Neuropathol. Exp. Neurol.— 1944.— Vol. 3.— P. 73—80.
16. Dejerine J. Semiologie des affections du systeme nerveux.— Paris, France: Masson et Cie, 1914.— 529 p.
17. Duvernoy H.M. Human brainstem vessels.— Berlin, Germany: Springer Verlag, 1978.— P. 11—15.
18. Fisher C.M., Curry H.B. Pure motor hemiplegia of vascular origin // Arch. Neurol.— 1965.— Vol. 13 (1).— P. 30—44.
19. Fisher C.M., Karnes W.E., Kubik C.S. Lateral medullary infarction — the pattern of vascular occlusion // J. Neuropath. Exp. Neurol.— 1961.— Vol. 20 (3).— P. 323—379.
20. Guiraud B., David J. La circulation vertebro-basilaire et ses syndromes // Rev. Med.— 1973.— Vol. 14 (43).— P. 2861—2864.
21. Kameda W., Kawanami T., Kurita K. et al. Lateral and medial medullary infarction a comparative analysis of 214 patients // Stroke.— 2004.— Vol. 35 (3).— P. 694—699.
22. Kane I., Hand P.J., Rivers S. et al. A practical assessment of magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute stroke: observer variation and outcome // Neurology.— 2009.— Vol. 256 (11).— P. 1832—1838.
23. Kim J.S., Choi-Kwon S. Sensory sequelae of medullary infarction. Differences between lateral and medial medullary syndrome // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 2697—2703.
24. Kim J.S., Kim H.G., Chung C.S. Medial medullary syndrome // Stroke.— 1995.— Vol. 26.— P. 1548—1552.
25. Kim J.S., Lee J.H., Choi C.G. Patterns of lateral medullary infarction. Vascular lesion-magnetic resonance imaging correlation of 34 cases // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 645—652.
26. Kim J.S., Lee J.H., Suh D.C. et al. Spectrum of lateral medullary syndrome. Correlation between clinical findings and magnetic resonance imaging in 33 subjects // Stroke.— 1994.— Vol. 25.— P. 1405—1410.
27. Korbel E., Pazdera L., Searls E. Clinical features of vertebro-basilar infarcts in the New England medical center posterior circulation registry. 19th World Congress of Neurology, Poster Abstracts // J. Neurol. Sci.— 2009.— Vol. 285 (S1).— P. 174.
28. Kuker W., Weise J., Krapf H. et al. MRI characteristics of acute and subacute brainstem and thalamic infarctions: value of T2- and diffusion-weighted sequences // J. Neurol.— 2002.— Vol. 249 (1).— P. 33—42.
29. Kumral E., Afsar N., Kurbas D. et al. Spectrum of medial medullary infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings // J. Neurology.— 2002.— Vol. 249.— P. 85—93.
30. Krayenbuhl H., Jasargil M. Die vascularen Erkrankungen im Gebiet der Arteria vertebralis und Arteria basilaris.— Stuttgart: Thieme, 1957.— 170 s.
31. Krayenbuhl H., Jasargil M.G. Die Angiographie der Trombose der Arteria basilaris // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1961.— Bd. 91.— S. 1504—1507.
32. Loeb C. Clinical syndromes due to ischemia in the distribution of the vertebra-basilar arterial system // Cerebral Circulation and Stroke.— 1971.— P. 57—66.
33. Milandre L., Nabbib M., Hassoun J., Khaili R. Bilateral infarction of the medullary pyramids // Neurology.— 1990.— Vol. 40 (3 Pt 1).— P. 556.
34. Nakane H., Okada Y. Babinski-Nageotte syndrome on magnetic resonance imaging // Stroke.— 1991.— Vol. 22.— P. 272.
35. Nandhagopal R., Krishnamoorthy S.G., Srinivas D. Medial medullary infarction // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2006.— Vol. 77.— P. 215.
36. Norrving B. Medullary infarcts and hemorrhages // Stroke syndromes / Ed. by J. Bogousslavsky, L. Caplan.— 2nd ed.— Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001.— P. 534—539.
37. Oppenheim C., Stanescu R., Dormont D. et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke // Am. J. Neuroradiol.— 2000.— Vol. 21 (8).— P. 1434—1440.
38. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis // Scott. Med. J.— 1957.— Vol. 2.— P. 200—215.
39. Ropper A.H., Fisher C.M., Kleinman G.M. Pyramidal infarction in the medulla: a case report of pure motor hemiplegia sparing the face // Neurology.— 1979.— Vol. 29.— P. 91—95.
40. Rovira A., Rovira-Gols A., Pedraza S. et al. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks // A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol.— 2002.— Vol. 23 (1).— P. 77—83.
41. Savitz S.I., Caplan L.R. Vertebrobasilar disease // New Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352 (25).— P. 2618—2626.

42. Sawada H., Seriu N., Uda K., Kameyama M. Magnetic resonance imaging of medial medullary infarction // *Stroke*.— 1990.— Vol. 21.— P. 963—966.
43. Sinha K.K. Brain stem infarction: Clinical clues to localise them // *Ind. Acad. Clin. Med.*— 2000.— Vol. 1 (3).— P. 213—221.
44. Sulter G., Steen C., Dekeyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in acute stroke trials // *Stroke*.— 1999.— Vol. 30.— P. 1538—1541.
45. Tatu L. Arterial territories of human brain // *Stroke Syndromes / Ed. by I. Bogousslavsky, L.R. Caplan.*— 2nd ed.— Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001.— P. 371—404.
46. Teasell R., Foley N., Doherty T., Finestone H. Clinical characteristics of patients with brainstem strokes admitted to a rehabilitation unit // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 2002.— Vol. 83.— P. 1013—1016.
47. Toi H., Uno M., Yoneda K. et al. Diagnosis of acute brainstem infarcts using diffusion-weighted MRI // *Neurology*.— 2003.— Vol. 46 (6).— P. 352—356.
48. Trelles J.O., Trelles L., Urquiaga C. Le ramollissement median du bulbe: a propos de deux cas anatomo-cliniques // *Rev. Neurol. (Paris)*.— 1973.— Vol. 129.— P. 91—104.
49. Wallenberg A. Acute bulbar affection (Embolie der Art cerebular. Post. Inf. Sinistr.) // *Arch. Psychiat. Nervenkr.*— 1895.— Bd. 23 (6).— S. 504—540.

С.М. ВИНІЧУК, М.М. ПРОКОПІВ, Е.В. АНТОНЕНКО, Н.С. ТУРЧИНА, Л.Н. ТРЕПЕТ

## Инфаркты продолговатого мозга: особенности неврологической клиники и диагностики

**Цель** — оценить значение клинических неврологических критериев и методов нейровизуализации в диагностике инфарктов продолговатого мозга.

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-неврологическое и нейровизуализационное обследование 22 пациентов (12 мужчин и 10 женщин) с острым инфарктом продолговатого мозга в возрасте от 50 до 85 лет (средний возраст —  $61,3 \pm 10,4$  года), которые лечились в 2007—2010 гг. в неврологическом центре Александровской клинической больницы г. Киева. Комплексное обследование включало изучение анамнеза и темпа развития инсульта, оценку неврологического статуса по шкале NIHSS, В. Hoffenberth и соавт., модифицированной шкале Ренкина, индексу Бартел. Локализацию и размер ишемического очага верифицировали с помощью магнитно-резонансного томографического обследования головного мозга.

**Результаты.** Инфаркты продолговатого мозга проявлялись тяжёлым и очень тяжёлым неврологическим дефицитом. В зависимости от локализации инфарктного очага различали латеральные, медиальные инфаркты, а также комбинации латеральных и медиальных медулярных инфарктов. В последнем случае они характеризовались комбинацией неврологических симптомов, полиморфизмом проявлений. Латеральная локализация инфарктного очага в 60 % случаев сопровождалась альтернирующим синдромом Валленберга. Односторонние медиальные медулярные инфаркты манифестировали синдромом чисто моторной гемиплегии, нарушением проприоцептивной чувствительности контралатерально; двусторонние — бульбарным синдромом, вялым тетрапарезом, нарушениями дыхания. Течение медулярного инфаркта более благоприятно в случае латеральной локализации очага. Медиальные медулярные, а также комбинированные инфаркты имели тяжёлое течение и неблагоприятные последствия.

**Выводы.** Статистический анализ показал, что латеральные медулярные инфаркты коррелировали с системным головокружением, тошнотой и рвотой ( $p = 0,031$ ; ДИ 0,54—0,94), нистагмом ( $p = 0,004$ ; ДИ 0,54—0,94), ипсилатерально — с сегментарным нарушением болевой и температурной чувствительности на лице ( $p = 0,03$ ; ДИ 0,36—0,8), синдромом Бернара—Горнера ( $p = 0,008$ ; ДИ 0,48—0,9), мозжечковой атаксией ( $p = 0,004$ ; ДИ 0,54—0,94), контралатерально — гипестезией болевой и температурной чувствительности по проводниковому типу ( $p = 0,03$ ; ДИ 0,36—0,8). Медиальные медулярные инфаркты коррелировали с контралатеральной тактильной анестезией и батиапнезией ( $p = 0,001$ ; ДИ 0,36—0,98), тетрапарезом ( $p = 0,009$ ; ДИ 0,23—0,89). Частото определялись дизартрия, дисфония (у 65 % пациентов), дисфагия (у 55 %), режес — икота, дыхательная дисфункция (у 35 %). Знание специфических неврологических признаков поражения проксимальной сосудистой территории может улучшить клиническую диагностику инфаркта продолговатого мозга. Однако достоверное определение отдельных вариантов медулярных инфарктов возможно лишь при условии учёта типичных клинических проявлений и данных нейровизуализации.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, медулярный инфаркт, клинические формы, лучевая диагностика.

S.M. VINYCHUK, M.M. PROKOPIV, K.V. ANTONENKO, N.S. TURCHINA, L.M. TREPET

## Medullar infarcts: peculiarities of neurological picture and diagnostics

**Objective** – to estimate the importance of clinical neurological criteria and neuroimaging methods in the diagnosis of medullar infarcts.

**Methods and subjects.** A clinical neurological examination and neuroimaging investigation were carried out in 22 patients with acute medullar infarcts (12 men and 10 women) at the age from 50 to 85 years (mean age –  $61.3 \pm 10.4$  year) that were treated during 2007–2010 year in the neurological center of the Alexander Hospital in Kiev. Comprehensive examination included a study of the anamnesis and rate of the development of stroke, assessment of neurological status with the use of scales NIHSS, Hoffenberth B. et al., modified Rankin scale, Barthel index. Localization and size of the ischemic lesion were verified with the method MRI.

**Results.** Infarcts of the medulla oblongata were manifested with severe and very severe neurological deficit. Depending on the localization of infarction lesion they were divided into lateral, medial, and also combination of lateral and medial medullar infarcts. In this case, they were manifested as combination of neurological symptoms, man-

ifestation of signs. Lateral localization of the infarction lesion in 60 % was followed by alternating Wallenberg syndrome. Unilateral medial medullar infarcts manifested with pure motor hemiplegia, disturbance of proprioceptive sensitivity on the contralateral side; bilateral – with bulbar syndrome, flaccid tetraparesis, respiratory disorders. Clinical course of medullar infarct is more favorable in cases of lateral localization of the lesion, medial medullar and combined infarcts were characterized with more severe course and had unfavorable consequences.

**Conclusions.** Statistical analysis showed that lateral medullar infarcts correlated with vertigo, nausea and vomiting ( $p = 0.031$ , CI 0.54–0.94), nystagmus ( $p = 0.004$ , CI 0.54–0.94), ipsilateral – segmental disturbances of pain and temperature sensitivity on the face ( $p = 0.03$ , CI 0.36–0.8), Bernard–Horner syndrome ( $p = 0.008$ , CI 0.48–0.9), cerebellar ataxia ( $p = 0.004$ , CI 0.54–0.94), contralateral – conductive hypesthesia of pain and temperature sensitivity ( $p = 0.03$ , CI 0.36–0.8). Medial medullar infarction correlated with the contralateral tactile anesthesia and bathyanesthesia ( $p = 0.001$ , CI 0.36–0.98), tetraparesis ( $p = 0.009$ , CI 0.23–0.89). Quite often dysarthria, dysphonia (65 %), dysphagia (55 %), rarer hiccups, respiratory dysfunction (35 %) were determined. Knowledge of specific neurological signs of the proximal vascular territory lesion can improve the clinical diagnostics of medullar infarct. However, reliable determination of individual type of medullar infarction is possible only on condition of taking into account typical clinical signs and neuroimaging data.

**Key words:** ischemic stroke, medullar infarct, clinical forms, radiological diagnostics.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

## Эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической энцефалопатией

**Цель** — оценить показатели функционального состояния эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) с диабетической энцефалопатией (ДЭ) и их корреляционные взаимосвязи с показателями церебральной гемодинамики.

**Материалы и методы.** Обследовано 88 больных СД: 27 — с синдромом вегетативной дистонии, 33 — с ДЭ I стадии, 28 — с ДЭ II стадии. Всем больным проведены транскраниальная доплерография магистральных сосудов головного мозга и определение показателей функционального состояния эндотелия — сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), нитритов и нитратов, индуцибельной NO-синтазы и эндотелина-1.

**Результаты.** Установлено достоверное повышение уровня показателей функционального состояния эндотелия у больных СД с церебральными нарушениями. Выявлена достоверная корреляционная связь уровня СЭФР со средней скоростью кровотока в передней мозговой артерии ( $r = -0,4447$ ,  $p = 0,0044$ ), в задней мозговой артерии ( $r = -0,6694$ ,  $p = 0,0023$ ), в базилярной артерии ( $r = -0,4104$ ,  $p = 0,0049$ ), с индексом резистентности в средней мозговой артерии ( $r = 0,4924$ ,  $p = 0,0037$ ) и в задней мозговой артерии ( $r = 0,5109$ ,  $p = 0,003$ ), а также достоверная корреляционная связь уровня гликемии с активностью индуцибельной NO-синтазы ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0036$ ), уровнями нитрит- и нитрат-аниона (соответственно  $r = 0,48$ ,  $p = 0,0024$  и  $r = 0,42$ ,  $p = 0,0028$ ), СЭФР ( $r = 0,5806$ ,  $p = 0,0023$ ).

**Выводы.** У больных СД с ДЭ установлено нарушение функционального состояния эндотелия, которое связано с усилением проявлений церебральных дисфункций и ухудшением показателей церебральной гемодинамики. Выявлена связь гипергликемии с формированием эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, церебральная гемодинамика, эндотелиальная дисфункция.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о разнообразных нарушениях состояния центральной нервной системы (ЦНС) у больных сахарным диабетом (СД), которые расценивают как проявления диабетической энцефалопатии (ДЭ). Согласно современным представлениям, развитие ДЭ обусловлено хроническими метаболическими и сосудистыми нарушениями, присущими СД [3]. Изменения в ЦНС связывают как с гипергликемией, избыточным накоплением сорбитола и прооксидантов, длительностью заболевания, так и с гиперлипидемией и наличием микроциркуляторных осложнений. Однако конкретные патогенетические механизмы, способствующие манифестации и прогрессированию церебральных расстройств при СД, на сегодняшний день недостаточно исследованы. Влияние основных патофизиологических последствий ги-

пергликемии, таких как эндотелиальная дисфункция, на их формирование нуждается в изучении.

В последние годы появились данные о важной роли биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, в регуляции кровообращения, сосудистого тонуса, процессов гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови. Нарушение этих процессов — эндотелиальная дисфункция — является одним из патогенетических механизмов развития атеросклероза. Одно из серьезных патофизиологических последствий СД — формирование дисбаланса регуляторов эндотелиально-вазальной системы, в частности, изменение синтеза цитокинов, что является составной частью патогенеза формирования диабетической микроангиопатии [2]. Вместе с тем механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных СД при наличии нарушений со стороны ЦНС изучены недостаточно.

**Цель исследования** — оценить показатели функционального состояния эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетической энцефалопатией и их корреляционные взаимосвязи с показателями церебральной гемодинамики.

### Материалы и методы

Обследовано 88 больных СД, из них у 27 человек (1-я группа) диагностирован синдром вегетативной дистонии (СВД), у 33 (2-я группа) — ДЭ I стадии, у 28 (3-я группа) — ДЭ II стадии. Диагностику цереброваскулярной патологии осуществляли в соответствии с принятыми критериями (Е.В. Шмидт, 1985; А.М. Вейн, 1998). Группу больных СД с СВД составили 15 мужчин и 12 женщин (средний возраст —  $(31,3 \pm 4,2)$  года). У 14 (52 %) пациентов диагностирован СД 1 типа, у 13 (48 %) — СД 2 типа. Средний уровень гликозилированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) —  $(7,4 \pm 0,2)$  %. Диагноз ДЭ I стадии установлен у 16 мужчин и 17 женщин (средний возраст —  $(46,9 \pm 8,5)$  года). Из них СД 1 типа выявлен у 18 (54,5 %) больных и СД 2 типа — у 15 (45,5 %). Средний уровень  $Hb_{A1c}$  —  $(7,9 \pm 0,7)$  %. Группу больных с ДЭ II составили 15 мужчин и 13 женщин (средний возраст —  $(50,8 \pm 9,1)$  года). СД 1 типа диагностирован у 16 (57 %) пациентов, СД 2 типа — у 12 (43 %). Средний уровень  $Hb_{A1c}$  —  $(9,3 \pm 0,3)$  %. Длительность СД значительно не отличалась у пациентов с СД 1 типа ( $(11,5 \pm 7,5)$  года) и СД 2 типа ( $(12,7 \pm 8,5)$  года). Не было отличий в индексе массы тела у пациентов с СД 1 типа ( $(29,0 \pm 3,7)$  кг/м<sup>2</sup>) и СД 2 типа ( $(30,2 \pm 6,7)$  кг/м<sup>2</sup>).

Критериями исключения из исследования были декомпенсация СД, кетоацидоз, инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, нестабильная стенокардия и нарушения сердечного ритма; тяжелая соматическая патология. В исследование не были также включены лица, получавшие препараты, потенциально способные повлиять на функциональное состояние эндотелия, а именно: гиполипидемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, гормональные контрацептивные средства и препараты заместительной гормональной терапии.

За 3 дня до забора крови для исследования из пищевого рациона исключали продукты, которые могли содержать соединения азота (копчености).

В контрольную группу здоровых лиц вошли 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст которых составил  $(39,1 \pm 11,2)$  года.

С целью уточнения и подтверждения цереброваскулярной патологии было проведено комплексное обследование, включавшее параклинические и биохимические исследования и консультации смежных специалистов (кардиолога, офтальмолога и др.). Содержание  $Hb_{A1c}$  определяли с помощью наборов фирмы «Лаксма Диагностика» (Брно, Чехия).

Всем обследованным проводили транскраниальную доплерографию магистральных артерий головного мозга с помощью аппарата Vasoflo-3C (Sonicad, Великобритания), которая позволяет изучать как морфологические изменения сосудов, так и скоростные характеристики кровотока и проводить функциональные пробы с нагрузкой, активизирующей механизмы ауторегуляции мозгового кровотока. Определяли среднюю скорость кровотока (ССК) в передней мозговой артерии (ПМА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА), базилярной артерии (БА) и индекс резистентности (ИР) артериального русла.

Содержание нитрит-аниона определяли спектрофотометрическим методом Грина с использованием реактива Гриса в современной модификации, содержание нитрат-аниона — спектрофотометрическим методом с помощью бруцинового реактива. Для определения активности индуцибельной NO-синтазы использовали классический метод в современной модификации, приспособленный для спектрофотометрического измерения одного из продуктов реакции — нитрит-аниона. Определение уровня эндотелина-1 проводили иммуноферментным методом в сыворотке крови с использованием наборов Endotelin (1-21) фирмы Biomedica (Австрия). Исследования проводили на ELISA-анализаторе Stat Fax-303 Plus (США). Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Biosorce (Бельгия) [5].

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием прикладной программы Statistica с расчетом среднего арифметического и среднего отклонения, t-критерия для нормального распределения переменных, критерия Манна — Уитни для непараметрических измерений. Для корреляционного анализа рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Значимым считали различие показателей при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе доплерометрических характеристик церебрального кровотока (табл. 1) выявлено статистически значимое снижение средней скорости кровотока у пациентов 3-й группы в ПМА и ЗМА по сравнению с 1-й группой ( $p = 0,0382$  и  $p = 0,0445$  соответственно), а также достоверное повышение ИР ПМА ( $p = 0,0232$ ) и БА ( $p = 0,0326$ ) по сравнению с 1-й группой.

Установлено статистически значимое снижение средней скорости кровотока у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой в ПМА ( $p = 0,0453$ ) и БА ( $p = 0,0431$ ). Тенденции к снижению скорости кровотока у пациентов 1-й группы по сравнению со здоровыми лицами были наиболее выражены в

Таблиця 1

Показатели средней скорости кровотока (см/с) и индекса резистентности артерий мозга

Артерия	Показатель	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 28)
Передняя мозговая	ССК	58,4 ± 2,4	55,2 ± 3,04	41,4 ± 2,3*#	38,1 ± 1,4*#
	ИР	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,01	0,56 ± 0,03	0,63 ± 0,02#
Средняя мозговая	ССК	84,5 ± 0,05	80,5 ± 2,3	72,1 ± 1,02*	62,4 ± 2,06*
	ИР	0,55 ± 0,01	0,56 ± 0,02	0,56 ± 0,03	0,61 ± 0,02
Задняя мозговая	ССК	51,6 ± 1,04	47,8 ± 3,6	41,2 ± 1,6*	39,7 ± 1,8*#
	ИР	0,52 ± 0,01	0,54 ± 0,02	0,54 ± 0,04	0,57 ± 0,02
Базиллярная	ССК	59,5 ± 3,6	57,0 ± 2,6	39,7 ± 2,4*#	38,8 ± 1,0*
	ИР	0,51 ± 0,01	0,51 ± 0,05	0,53 ± 0,02	0,58 ± 0,03#

Достоверные различия ( $p < 0,005$ ): \* по сравнению с группой контроля; # по сравнению с 1-й группой.

ПМА и ЗМА, не достигая, однако, статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, наиболее значимые изменения церебральной гемодинамики у больных СД имели место в ПМА и ЗМА. Сосудистый бассейн ПМА обеспечивает кровоснабжение медиальных отделов лобных и части теменных долей мозга, передних и средних отделов мозолистого тела, передних отделов подкорковых образований и гипоталамуса. Глубокие ветви ЗМА осуществляют кровоток крыши среднего мозга, гиппокампа, таламуса, большей части гипоталамуса. Поэтому при стенозе в бассейне ПМА и ЗМА может формироваться комплекс нейropsychологических симптомов, включающий патологические феномены, происхождение которых обусловлено дефицитом кровоснабжения мозговых зон, объединенных данными сосудистыми бассейнами. Центральное место в клинической картине такой недостаточности занимают нарушения памяти, которые по своей структуре соответствуют мнестическим расстройствам, связанным с поражением диэнцефально-гипоталамической области [1, 4].

У пациентов 1, 2 и, особенно, 3-й группы (табл. 2) отмечено статистически достоверное повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови, максимально выраженное у больных 3-й группы. Это свидетельствовало об усилении вазоконстрикторных влияний при более выраженных проявлениях поражения головного мозга. У больных 3-й группы выявлено также статистически достоверное повышение уровня нитритов и нитратов по сравнению с 1-й группой и группой контроля. Повышение уровней нитритов и нитратов у больных с церебральными нарушениями отражало компенсаторный характер усиления продукции оксида азота для поддержания равновесия между вазоконстрикторными и вазодилаторными влияниями. У пациентов 2-й и 3-й групп также наблюдалось достоверное повышение активности индуцибельной NO-синтазы по сравнению с группой контроля и 1-й группой.

Анализ содержания СЭФР в сыворотке крови у пациентов с различной выраженностью мозговых дисфункций показал, что у пациентов 2-й и 3-й групп уровень СЭФР в крови был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы и больных 1-й группы.

Активация сосудистых ростовых факторов (СЭФР) может быть причиной повышенной проницаемости микрососудов, избыточного их новообразования при диабете и развития пролиферативной ретинопатии, приводящей в дальнейшем к слепоте [2]. В то же время процесс ангиогенеза имеет важное приспособительное значение в условиях хронической гипоксии, к которой приводят обменные и сосудистые диабетические нарушения, предотвращающее ишемическое повреждение вещества головного мозга. Эта протективная функция СЭФР может осуществляться благодаря стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников нейронов, его возможному перmissive воздействию на стимуляцию продукции нейропептидов, а также его роли агента, обеспечивающего быстрое прохождение глюкозы через гематоэнцефалический барьер в условиях острой гипогликемии и предотвращающего, таким образом, неблагоприятные последствия нейрогликопении [6].

Проведение анализа корреляции содержания эндотелиальных вазоактивных факторов в крови с характеристиками церебрального кровотока позволило выявить достоверную отрицательную корреляцию уровня СЭФР со средней скоростью кровотока в ПМА ( $r = -0,4447$ ,  $p = 0,0044$ ), в ЗМА ( $r = -0,6694$ ,  $p = 0,0023$ ), в БА ( $r = -0,4104$ ,  $p = 0,0049$ ) и положительную связь с ИР в СМА ( $r = 0,4924$ ,  $p = 0,0037$ ) и ЗМА ( $r = 0,5109$ ,  $p = 0,003$ ). Эти данные свидетельствуют о тесной связи между увеличением дисбаланса эндотелиальных факторов и ухудшением показателей кровотока в магистральных артериях мозга, осуществляющих кровоснабжение срединных структур ЦНС. Выявлена достоверная

Таблиця 2

## Показатели эндотелиальных вазоактивных факторов

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 28)
Нитрит-анион, нмоль/мг белка	0,03 ± 0,01	0,09 ± 0,04*	0,104 ± 0,02**	0,11 ± 0,01**
Нитрат-анион, нмоль/мг белка	4,25 ± 0,04	6,65 ± 0,01*	7,81 ± 0,1*	8,14 ± 0,06**
Активность индуцибельной NO-синтазы, пмоль/мин на 1 мг белка	11,05 ± 0,01	11,56 ± 0,02	19,56 ± 0,03**	23,61 ± 0,02**
Эндотелин-1, пмоль/л	4,4 ± 0,74	7,2 ± 1,6*	8,6 ± 0,6**	9,7 ± 0,8**
СЭФР, пкг/мл	188,6 ± 2,64	198,8 ± 3,27	406,6 ± 2,94**	454,5 ± 2,65**

Достоверные различия ( $p < 0,005$ ): \* по сравнению с группой контроля; \*\* по сравнению с 1-й группой.

корреляционная взаимосвязь между уровнем гликемии сыворотки крови и активностью индуцибельной NO-синтазы ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,0036$ ), содержанием нитрит- и нитрат-аниона (соответственно  $r = 0,48$ ;  $p = 0,0024$  и  $r = 0,42$ ;  $p = 0,0028$ ), уровнем СЭФР ( $r = 0,5806$ ,  $p = 0,0023$ ), что свидетельствует о важной патогенетической роли гипергликемии в формировании выявленных нарушений.

**Выводы**

У больных с диабетической энцефалопатией выявлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи между повышением уровня показателей функционального состояния эндотелия — сосудис-

то-эндотелиального фактора роста, метаболитов оксида азота и эндотелина-1 — и усилением проявлений церебральных дисфункций, ухудшением показателей гемодинамики в артериях головного мозга, что подтверждает участие активации ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в формировании церебральной дисциркуляции при сахарном диабете. Установлена корреляционная взаимосвязь гипергликемии с формированием эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом с церебральными нарушениями. Выявленные закономерности расширяют возможности медикаментозной коррекции церебральных нарушений у больных сахарным диабетом.

**Литература**

1. Мельник Т.М. Взаимосвязь когнитивных нарушений и клинико-лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа // Укр. неврол. журн.— 2009.— № 3.— С. 32—35.
2. Мельник Т.М. Цитокины как маркеры ранних сосудистых осложнений сахарного диабета // Питання експериментальної та клінічної медицини.— 2010.— Вип. 14, т. 2.— С. 189—193.

3. Фадеев П.А. Сахарный диабет.— М.: ОНИКС. Мир образования, 2009.— С. 16—18.
4. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // Сахарный диабет.— 2008.— № 1.— С. 61—68.
5. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тиц.— М.: Лабинформ, 2008.— 363 с.
6. Cicero F.M. Diabetes mellitus, neurological pathology, diagnostic position // JAMA.— 2004.— Vol. 12.— P. 713—719.

Т.М. МЕЛЬНИК

**Ендотеліальна дисфункція у хворих з діабетичною енцефалопатією**

**Мета** — оцінити показники функціонального стану ендотелію у хворих на цукровий діабет (ЦД) з діабетичною енцефалопатією (ДЕ) та їхні кореляційні взаємозв'язки з показниками церебральної гемодинаміки.

**Матеріали і методи.** Обстежено 88 хворих на ЦД: 27 — з синдромом вегетативної дистонії, 33 — з ДЕ I стадії, 28 — з ДЕ II стадії. Усім хворим проведено транскраніальну доплерографію магістральних судин головного мозку та визначення показників функціонального стану ендотелію — судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР), нітритів та нітратів, індуцибельної NO-синтази та ендотеліну-1.

**Результати.** Встановлено достовірне збільшення рівня показників функціонального стану ендотелію у хворих на ЦД з церебральними порушеннями. Виявлено достовірний кореляційний зв'язок рівня СЕФР із середньою швидкістю кровотоку у передній мозковій артерії ( $r = -0,4447$ ,  $p = 0,0044$ ), у задній мозковій артерії ( $r = -0,6694$ ,  $p = 0,0023$ ), у базиллярній артерії ( $r = -0,4104$ ,  $p = 0,0049$ ), з індексом резистентності у середній мозковій артерії ( $r = 0,4924$ ,  $p = 0,0037$ ) та у задній мозковій артерії ( $r = 0,5109$ ,  $p = 0,003$ ), а також достовірний кореляційний зв'язок рівня глікемії з активністю індуцибельної NO-синтази ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0036$ ), рівнями нітрит- та нітрат-аніону (відповідно  $r = 0,48$ ,  $p = 0,0024$  і  $r = 0,42$ ,  $p = 0,0028$ ), СЕФР ( $r = 0,5806$ ,  $p = 0,0023$ ).

**Висновки.** У хворих на ЦД з ДЕ встановлено порушення функціонального стану ендотелію, яке пов'язане з посиленням проявів церебральних дисфункцій та погіршенням показників церебральної гемодинаміки. Виявлено зв'язок гіперглікемії з формуванням ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** діабетична енцефалопатія, церебральна гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція.

T.M. MELNYK

## Endothelial dysfunction at the patients with diabetic encephalopathy

**Objective** – an estimation of endothelial functions' parameters at the patients with diabetic encephalopathy (DE) and correlation relations with parameters of cerebral hemodynamic.

**Methods and subjects.** 88 patients with diabetes mellitus were examined: 27 patients with a syndrome of a autonomic dystonia, 33 – with a DE of I stage, 28 – with DE II stage. Transcranial ultrasound dopplerography of the main brain arteries and level of endothelial functions' parameters (arterial endothelial grow factor – AEGF, nitrites, nitrates, induced NO-synthase and endothelinum-1) were carried out for all patients.

**Results.** Statistical validity increase of the levels of endothelial functions' parameters at the patients suffering from diabetes mellitus with cerebral impairments is established. Correlation relations between the level of AEGF and average speed of a blood flow in frontal brain artery ( $r = -0.4447$ ,  $p = 0.0044$ ), in posterior brain artery ( $r = -0.6694$ ,  $p = 0.0023$ ), in basilar artery ( $r = -0.4104$ ,  $p = 0.0049$ ), with an index of resistance in middle brain artery ( $r = 0.4924$ ,  $p = 0.0037$ ) and an index of resistance in posterior brain artery ( $r = 0.5109$ ,  $p = 0.003$ ) have been revealed. Correlation relations between the level of glycemia and the level of induced NO-synthase ( $r = 0.56$ ,  $p = 0.0036$ ), nitrite- and nitrate-anions (accordingly  $r = 0.48$ ,  $p = 0.0024$  and  $r = 0.42$ ,  $p = 0.0028$ ), the level of AEGF ( $r = 0.5806$ ,  $p = 0.0023$ ) have been revealed.

**Conclusions.** At the patients with a diabetic encephalopathy the impairments of endothelial functions' parameters were revealed, which is correlated with increased manifestations cerebral dysfunctions and decreased parameters of cerebral hemodynamic. Correlation relations between the level of hyperglycemia and formation of endothelial dysfunction were established.

**Key words:** diabetic encephalopathy, cerebral hemodynamic, endothelial dysfunction.



Е.В. ТКАЧЕНКО, Т.Д. ГУБЕЛАДЗЕ

Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика  
МЗ Украины, Киев

## Показатели личностной и реактивной тревожности у пациентов среднего возраста с хронической ишемией мозга при артериальной гипертензии

**Цель** — исследовать показатели психологической дисфункции — личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности — у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) на фоне артериальной гипертензии (АГ).

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находился 91 пациент среднего возраста (мужчин — 25, женщин — 66) с АГ. Все больные проходили обследование и лечение в отделениях кардиологии и неврологии Киевской городской клинической больницы № 12. Критерии исключения из исследования: инсульт в анамнезе, сахарный диабет и другие соматические заболевания. Обследование пациентов включало: анализ анамнестических данных и жалоб по специально разработанным опросникам, общеклиническое обследование с регистрацией динамики артериального давления, исследование неврологического статуса и ряда нейропсихологических характеристик, комплексное реографическое исследование.

**Результаты.** У пациентов с ХИМ на фоне АГ достоверно чаще регистрировали высокий уровень как ЛТ (в 79 % случаев), так и РТ (в 62 % случаев). С увеличением длительности болезни уменьшалась частота случаев низкого уровня РТ и увеличивалась частота случаев среднего уровня РТ. Частота случаев высокого уровня РТ уменьшалась при длительности АГ более 10 лет. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, регистрировали высокие уровни как ЛТ, так и РТ.

**Выводы.** У пациентов с ХИМ при АГ достоверно чаще регистрировали высокий уровень как ЛТ (у 79 % обследованных), так и РТ (у 62 %). С увеличением длительности болезни уменьшалась частота случаев с низким уровнем РТ и увеличивалась — со средним уровнем. Частота случаев с высоким уровнем РТ уменьшалась при длительности АГ более 10 лет. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, регистрировали высокий уровень как ЛТ, так и РТ.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, артериальная гипертензия, личностная тревожность, реактивная тревожность.

Артериальная гипертензия (АГ), бесспорно, является проблемой, имеющей огромное медико-социальное значение. Характер ее распространения напоминает пандемию, а клиническое течение и осложнения существенно влияют на формирование структуры заболеваемости в большинстве стран мира.

Известно, что головной мозг — это один из основных органов-мишеней при АГ. Цереброваскулярные проявления и осложнения АГ, как хронические (хроническая ишемия мозга (ХИМ), гипертоническая энцефалопатия (ГЭ)), так и острые

(ишемический и геморрагический инсульт), во многом определяют судьбу больных с АГ, приводя не только к стойкой утрате трудоспособности и инвалидизации, но и к летальным исходам. При АГ вследствие сосудистой и регуляторной дисфункции развиваются неадекватность мозгового кровотока и хроническая ишемизация головного мозга, которая может реализоваться в прогрессирующую патологию с соответствующими клинико-параclinical характеристиками, например, в виде когнитивных и/или психологических дисфункций [1—5]. Несомненно, когнитивные нарушения явля-

ються одними из наиболее социально значимых. Однако степень их влияния разная. Легкие когнитивные нарушения, как правило, не влияют на профессиональную и социальную деятельность индивидуума, однако они субъективно осознаются им и вызывают беспокойство. Чувство тревоги может оказаться клиническим проявлением в структуре цереброваскулярной патологии при уже присутствующих легких когнитивных нарушениях, для выявления которых необходимо специальное тестирование. Психологическая дисфункция у пациентов с ХИМ при АГ нередко ассоциируется с эмоциональными и тревожными расстройствами.

Как сама АГ, так и ее цереброваскулярные проявления, в частности ХИМ, ГЭ, могут приводить к изменению ряда нейропсихологических характеристик, в частности отражающих когнитивную и психологическую дисфункцию у больных.

**Цель работы** — исследовать показатели психологической дисфункции (личностной и реактивной тревожности) у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии.

### Материалы и методы

Под наблюдением находился 91 пациент среднего возраста (25 мужчин, 66 женщин) с АГ. Все больные проходили обследование и лечение в отделениях кардиологии и неврологии Киевской городской клинической больницы № 12, на базе которой расположена кафедра неврологии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. Критерии исключения из исследования: инсульт в анамнезе, наличие сахарного диабета и других соматических заболеваний.

Обследование пациентов с АГ включало: анализ анамнестических данных и жалоб по специально разработанным опросникам, общеклиническое обследование с регистрацией динамики артериального давления, изучение неврологического статуса и ряда нейропсихологических характеристик, комплексное реографическое исследование. Определяя нейропсихологические особенности оценивали уровни личностной (ЛТ; как личностного свойства) и реактивной (РТ; как ситуативного состояния) тревожности с использованием шкалы Спилбергера (в модификации Ю.Л. Ханина), согласно которой низкий уровень тревожности соответствовал показателю до 30 баллов, средний уровень — 31—44 баллам, высокий уровень — 45 баллам и выше.

Обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ, предназначенных для статистической обработки данных (Statistica, Excel).

### Результаты и обсуждение

У 79 % пациентов зарегистрирован высокий уровень ЛТ (в среднем —  $(52,5 \pm 4,86)$  балла), у остальных — средний уровень ( $(41 \pm 3)$  балла). Обра-

щало внимание отсутствие случаев низкого уровня ЛТ. Высокий уровень РТ (в среднем —  $(55 \pm 5)$  балла) зарегистрирован у 62 % обследованных, средний ( $(38 \pm 4)$  балла) — у 34 %, низкий ( $(27 \pm 3)$  балла) — у 4 %. Таким образом, у пациентов с ХИМ при АГ достоверно чаще встречался высокий уровень как ЛТ, так и РТ.

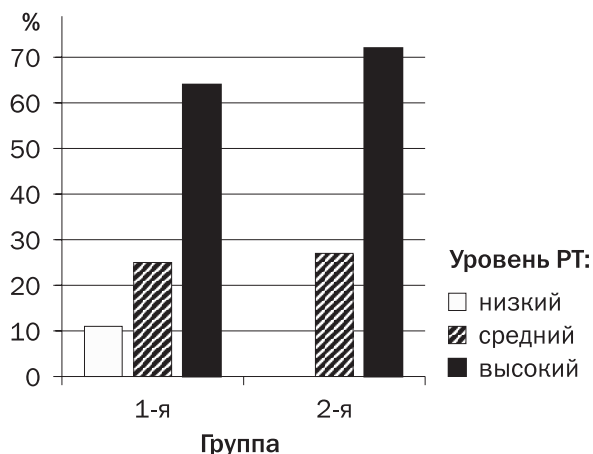
При оценке взаимосвязи ЛТ и РТ с уровнем систолического артериального давления (САД) сравнивали исследуемые показатели у пациентов с САД ниже 160 мм рт. ст. (1-я группа;  $n = 28$ ) и выше 160 мм рт. ст. (2-я группа;  $n = 63$ ).

Средний показатель как ЛТ, так и РТ оказался повышенным в обеих группах пациентов. Частота разных уровней ЛТ также была практически одинаковой в обеих группах — 21 % пациентов со средним уровнем ЛТ и 79 % — с высоким. В то же время частота разных уровней РТ отличалась в группах (рис. 1). Средний показатель РТ был выше у пациентов с САД больше 160 мм рт. ст.

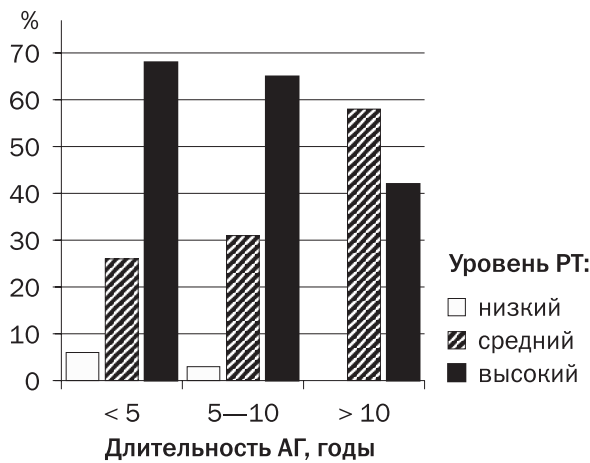
Распределение уровней ЛТ у пациентов с различной длительностью существования АГ достоверно не отличалось, однако при длительности АГ от 5 до 10 лет прослеживалась тенденция к увеличению количества пациентов со средним уровнем ЛТ за счет уменьшения количества пациентов с высоким уровнем ЛТ. Обращало внимание, что у пациентов с длительностью АГ менее 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет преобладал высокий уровень ЛТ (соответственно у 82,6, 73,1 и 78,9 % обследованных) и практически не встречался низкий уровень ЛТ.

Иным было распределение уровней РТ в зависимости от длительности АГ (рис. 2).

Таким образом, с увеличением длительности болезни уменьшалась частота случаев с низким уровнем РТ и увеличивалась — со средним уровнем. Частота случаев с высоким уровнем РТ при длительности АГ до 5 лет и от 5 до 10 лет достоверно не отличалась и уменьшалась при длительности АГ более 10 лет. Коэффициент корреля-



**Рис. 1.** Частота выявления уровней РТ у пациентов с АГ в зависимости от уровня САД



**Рис. 2.** Частота виявлення рівней РТ у пацієнтів з різною тривалістю АГ

ції между тривалістю АГ і рівнем РТ у обстежених пацієнтів склав  $-0,13$ , що свідчувало про відсутність однозначної залежності.

Требует уточнения інтерпретація даних аналізу можливої зв'язі рівней ЛТ і РТ з наявністю у пацієнтів з ХІМ тих чи інших неврологічних симптомів (пірамідних, екстрапірамідних і субкортикальних). В неврологічному статусі пацієнтів, мавших середній і високий рівень РТ, помімо пірамідних і субкортикальних симптомів (які були такими ж частими, як і у пацієнтів з низьким рівнем РТ), малися ознаки екстрапірамідної дисфункції (відповідно у 35,5 і 48,2 % обстежених). Частіше ознаки екстрапірамідної дисфункції зустрічалися у пацієнтів з високим рівнем ЛТ порівняно з пацієнтами з середнім рівнем ЛТ (відповідно у 44,5 і 31,6 % обстежених).

Путем порівняльного аналізу гендерних відмінностей в показателях ЛТ і РТ у обстежених пацієнтів середнього віку з АГ були уточнені їх

особливості. Так, у жінок достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше, ніж у чоловіків, реєстрували високі рівні як ЛТ (відповідно 83,4 і 68 %), так і РТ (відповідно 68,2 і 44 %). Однак середні показники ЛТ і РТ у жінок і чоловіків достовірно відмінних не мали і склали для ЛТ ( $51,5 \pm 5,3$ ) балла у жінок і ( $46,6 \pm 4,7$ ) балла у чоловіків, для РТ — ( $49 \pm 7,9$ ) балла у жінок і ( $45,4 \pm 11,4$ ) балла у чоловіків.

Ітак, АГ, приводя до розвитку ХІМ, являється одним з факторів негативного впливу на психоемоціональну сферу, в частині на рівень тривожності. В свою чергу, підвищені рівні як ЛТ, так і РТ, несомненно, оказують негативне впливу на перебіг АГ. Згідно даним, отриманим в одному з проведених нами досліджень, кількість баллів, набраних в тесті MMSE, у більшості обстежених середнього віку з АГ могло бути інтерпретовано як відповідне наявності легкої когнітивної дисфункції, яка, хоча і не порушувала звичайної соціальної і професійної діяльності, але суб'єктивно відчувалася, часто супроводжується тривожністю. Враховуючи це, дослідження рівней ЛТ і РТ, які достовірно частіше виявлялися високими у пацієнтів з АГ, цілком доцільно включити в комплекс диспансерного моніторингу для своєчасної діагностики і проведення коригуючих лікувальних заходів.

## Выводы

У пацієнтів з ХІМ при АГ достовірно частіше реєстрували високий рівень як ЛТ (у 79 % обстежених), так і РТ (у 62 %).

З збільшенням тривалості хвороби зменшувалася частота випадків з низьким рівнем РТ і збільшувалася — з середнім рівнем.

Частота випадків з високим рівнем РТ зменшувалася при тривалості АГ більше 10 лет.

У жінок достовірно частіше, ніж у чоловіків, реєстрували високий рівень як ЛТ, так і РТ.

## Литература

- Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А. Особенности клинко-нейропсихологических нарушений у мужчин и женщин на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Вестн. новых мед. технологий.— 2008.— Т. 15, № 3.— С. 185—187.
- Авраменко С.П., Грибачева И.А., Дергилев А.П. и др. Сосудистые когнитивные расстройства при артериальной гипертензии // Вестн. новых мед. технологий.— 2007.— Т. 14, № 4.— С. 108—111.
- Бугрова С.Г. Характеристика когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии (результаты нейропсихологического тестирования) // Современные наукоемкие технологии.— 2008.— № 5.— С. 4—6.
- Долгова И.Н., Стародубцев А.И. Клинико-неврологические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний, обусловленных артериальной гипертензией // Кубан. науч. мед. вестн.— 2009.— № 7.— С. 44—47.
- Томах Н.В., Бучакчийская Н.М. Клинико-нейропсихологические показатели у больных с хронической ишемией мозга и их медикаментозная коррекция // Актуальні питання медичної науки та практики: 36. наук. пр.— Запоріжжя, 2007.— Вип. 71, т. 1.— С. 285—289.

О.В. ТКАЧЕНКО, Т.Д. ГУБЕЛАДЗЕ

## Показники особистісної та реактивної тривожності у пацієнтів середнього віку з хронічною ішемією мозку на тлі артеріальної гіпертензії

**Мета** — дослідити показники психологічної дисфункції — особистісної (ОТ) та реактивної (РТ) тривожності — у пацієнтів з хронічною ішемією мозку (ХІМ) на тлі артеріальної гіпертензії (АГ).

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням перебував 91 пацієнт середнього віку (чоловіків — 25, жінок — 66) з АГ. Усі хворі проходили обстеження і лікування у відділеннях кардіології і неврології Київської міської клінічної лікарні № 12. Критерії виключення з дослідження: інсульт в анамнезі, цукровий діабет та інші соматичні захворювання. Обстеження пацієнтів включало: аналіз анамнестичних даних і скарг за спеціально розробленими опитувальниками, загальноклінічне обстеження з реєстрацією динаміки артеріального тиску, дослідження неврологічного статусу і низки нейропсихологічних характеристик, комплексне реографічне дослідження.

**Результати.** У пацієнтів з ХІМ на тлі АГ вірогідно частіше реєстрували високий рівень як ОТ (у 79 % випадків), так і РТ (у 62 %). Зі збільшенням тривалості захворювання зменшувалася частота випадків низького рівня РТ і збільшувалася частота випадків середнього рівня. Частота випадків високого рівня РТ зменшувалася у разі тривалості АГ понад 10 років. У жінок вірогідно частіше, ніж у чоловіків, реєстрували високі рівні як АТ, так і РТ.

**Висновки.** У пацієнтів з ХІМ при АГ достовірно частіше реєстрували високий рівень як АТ (у 79 % обстежених), так і РТ (у 62 %). Зі збільшенням тривалості хвороби зменшувалася частота випадків з низьким рівнем РТ і збільшувалася — із середнім рівнем. Частота випадків з високим рівнем РТ зменшувалася при тривалості АГ понад 10 років. У жінок достовірно частіше, ніж у чоловіків, реєстрували високий рівень як АТ, так і РТ.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, артеріальна гіпертензія, особиста тривожність, реактивна тривожність.

E.V. TKACHENKO, T.D. GUBELADZE

## Peculiarities of trait and reactive anxiety in middle-aged patients with chronic cerebral ischemia in arterial hypertension

**Objective** – to elucidate peculiarities of psychological dysfunction indices, namely trait and reactive anxiety in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) against the background of arterial hypertension (AH).

**Methods and subjects.** 91 patients (25 male and 66 female) with AH were examined, they underwent the treatment at Cardiovascular Care and Neurology Units of Kyiv City Clinical Hospital N 12 where Neurology Department N 2 of National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk is located. Stroke in medical history, diabetes mellitus and other somatic diseases were referred to exclusion criteria. Patients' examination included medical history data and presenting complaints analysis on specifically developed questionnaires, general clinical examination with arterial pressure profile monitoring, assessment of neurological status and a range of neuropsychological data as well as complex rheography.

**Results.** Statistically significant high levels of both trait (79 % of patients) and reactive (62 %) anxiety were recorded in patients with CCI in AH. With increase of disease duration the decreased number of cases with low level of reactive anxiety were observed but there was increased number of cases with average level. In duration of AH more than 10 years number of cases with high level of reactive anxiety was increased. High levels of both trait and reactive anxiety were statistically more frequent in women than in men.

**Conclusions.** In the course of the investigation the peculiarities of psychological dysfunction indices, namely trait and reactive anxiety in patients with CCI against the background of arterial hypertension AH were studied.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, arterial hypertension, trait anxiety, reactive anxiety.



А.В. МУРАВСЬКИЙ<sup>1</sup>,  
С.М. НОВІКОВА<sup>2</sup>, І.М. ПИШЕЛЬ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини АМН України», Київ

<sup>3</sup> ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова АМН України», Київ

## Взаємозв'язок поліморфізму гена аполіпропротеїну Е з когнітивними порушеннями у пацієнтів з легкими черепно-мозковими травмами

**Мета** — дослідити наявність генетичної схильності до когнітивних порушень на підставі вивчення поліморфізму гена аполіпропротеїну Е (апоЕ) у пацієнтів з повторними легкими черепно-мозковими травмами (ЧМТ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 86 боксерів-любителів високого рівня кваліфікації віком від 18 до 32 років, тривалість занять боксом — від 5 до 14 років. Кількість перенесених ЧМТ у вигляді нокаунтів та нокаутів залежно від тривалості спортивної кар'єри становила від 1 до 10. До контрольної групи увійшло 30 осіб віком від 18 до 25 років, які не мали в анамнезі перенесених ЧМТ, скарг неврологічного характеру, супутніх захворювань нервової та серцево-судинної систем. Усім пацієнтам проводили нейропсихологічне дослідження та генетичне тестування на предмет визначення генотипу апоЕ та алелів апоЕ.

**Результати.** Дані нейропсихологічних тестів свідчили про зниження когнітивних функцій у боксерів з повторними легкими ЧМТ. Найнижчий результат спостерігали у пацієнтів з алелем ε4, ця відмінність є статистично достовірною. В контрольній групі показники когнітивних функцій незначно відрізнялися від норми.

**Висновки.** Доведено зв'язок генотипу апоЕ, зокрема алеля ε4, з розвитком когнітивних порушень у боксерів після перенесених легких ЧМТ. Проведення генетичного тестування (визначення генотипу апоЕε4) дає змогу прогнозувати можливість розвитку, нейропсихологічних ускладнень після перенесених ЧМТ.

**Ключові слова:** генетичне тестування, аполіпропротеїн Е, когнітивні порушення, черепно-мозкова травма, боксер.

Перебіг і наслідки черепно-мозкової травми (ЧМТ) залежать від багатьох чинників, зокрема від механізму, тяжкості ушкодження мозку, віку хворого, наявності супутніх захворювань. Проте навіть за однакових конституційних параметрів і отриманих ушкоджень наслідки ЧМТ можуть значно відрізнятися [3]. Нині проводиться активне вивчення поліморфних маркерів низки генів, зокрема гена аполіпропротеїну Е (апоЕ), які могли б бути прогностичними чинниками наслідків перенесених ЧМТ. Установлено залежність між генотипами гена апоЕ, хворобою Альцгеймера і ЧМТ [19].

Порушення когнітивних функцій розвиваються за різних вогнищевих та дифузних уражень головного мозку, зокрема внаслідок перенесених ЧМТ. Останніми роками накопичено епідеміологічні дані

щодо ЧМТ як чинника ризику подальшого розвитку когнітивних порушень [4, 11]. Вираженість когнітивних порушень після перенесених ЧМТ залежить від низки чинників: характер і тяжкість травми, вік хворого, локалізація ураження, преморбідний когнітивний рівень, генетична схильність (наявність генотипу апоЕε4) [2]. Часто порушення когнітивних функцій виявляють у спортсменів контактних видів спорту, зокрема боксерів, як у період активних занять спортом, так і після цього [5, 15]. Когнітивні порушення, які виявляють за допомогою нейропсихологічного тестування, можуть у деяких випадках виникати раніше за зміни, виявлені за допомогою нейровізуальних методик. Нейропсихологічні тести є важливим інструментом у дослідженні стану боксерів, їх використовують для оцінки гострої

ЧМТ, травматичної енцефалопатії, пізнавальної функції як у боксерів-любителів і боксерів-професіоналів у період активних занять спортом, так і у колишніх боксерів [5]. Нині у США та країнах Західної Європи нейропсихологічне тестування застосовують як рутинний метод діагностики в професійному і любительському спорті.

Виділяють особливу форму деменції — «деменцію боксерів» (*dementia pugilistica*), пов'язану з повторними травмами головного мозку, яка розвивається майже у половини осіб, які професійно займаються боксом понад 10 років [14, 15]. По суті, ця форма є кінцевою формою травматичної енцефалопатії, особливістю якої є прогресуючий характер розвитку когнітивних порушень. Установлено, що у боксерів наявність генотипу апоЕε4 корелює з вираженими неврологічними розладами після перенесених повторних ЧМТ [7, 12].

**Мета роботи** — дослідити наявність генетичної схильності до когнітивних порушень на підставі вивчення поліморфізму гена аполіпопротеїну Е у пацієнтів з повторними легкими ЧМТ.

### Матеріали і методи

Обстежено 86 боксерів-любителів високого рівня (чемпіони та призери чемпіонатів України, Європи, світу) віком від 18 до 32 років (середній вік — 24,4 року). Тривалість занять боксом становила від 5 до 14 років (у середньому — 10,1 року). Обстежували боксерів у підготовчий період (під час тренувального збору). Кількість проведених боксерських поєдинків — від 45 до 260, загальна кількість ЧМТ у вигляді нокаунтів та нокаутів залежно від тривалості спортивної кар'єри — від 1 до 10.

До контрольної групи увійшло 30 осіб віком від 18 до 25 років, які не мали в анамнезі перенесених ЧМТ, скарг неврологічного характеру, супутніх захворювань нервової та серцево-судинної систем.

В усіх пацієнтів проводили нейропсихологічне дослідження та генетичне тестування на предмет визначення генотипу апоЕ та алелів апоЕ.

Когнітивні порушення оцінювали за допомогою нейропсихологічного дослідження, яке передбачало використання таких методик: коротка шкала дослідження психічного стану (Mini Mental State Examination — MMSE), батарея тестів лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery — FAB), тест малювання годинника.

Для визначення поліморфізму гена апоЕ використовували набори фірми «Центр молекулярної генетики» (Москва, РФ). Поліморфізми, які аналізують за допомогою цього набору, є нуклеотидними замінами в послідовності ДНК, що призводять до виключення або створення сайтів для специфічної ендонуклеази (BstHH1). Визначали 3 алельні варіанти, які відрізняються за 2 варіантами та локалізуються в межах 4 екзону, позиції кодону 112 та 158. Алелі Т та С гена апоЕ 112Т > С

(rs429358) та АРОЕ 158С > Т (rs7412) кодують амінокислоти Cys та Arg, відповідно: ізоформа апоЕ2 має алель Т в обох позиціях (112-й та 158-й); ізоформа апоЕ3 — алелі Т та С в позиціях 112 та 158 відповідно; ізоформа апоЕ4 — алель С в обох позиціях.

Для проведення аналізу 100 мкл гепаринізованої крові розчиняли у 300 мкл лізуючого розчину. Зразки зберігали за температури  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

ДНК виділяли за допомогою наборів DNA blood фірми «Центр молекулярної генетики» (Москва, РФ) за стандартною процедурою (згідно з інструкцією).

Для проведення ампліфікації готували реакційну суміш для ПЛР з урахуванням необхідної кількості реакцій, додаючи реагенти в такому порядку: вода, буфер для ПЛР, розчин нуклеотидів (100 ммоль), ДНК-полімераза Taq (5 ум. од./мкл), праймери (всі реагенти фірми «Центр молекулярної генетики» (Москва, РФ) та зразок ДНК. Використовували ампліфікатор фірми Corbett Research «Palm Cycler» (Австралія).

Після проведення ПЛР до зразків додавали специфічну ендонуклеазу BstHH1 та буфер для рестрикції, суміш інкубували за температури  $50^{\circ}\text{C}$  протягом 4 год. Про наявність або відсутність точкової мутації судили за наявністю або відсутністю розрізання продукту ампліфікації.

Аналіз отриманих продуктів проводили за допомогою електрофорезу в 7 % акриламідному гелі з бромистим етидієм. Електрофорез проводили в трис-боратному-ЕДТА буфері при 200 В, 80 мА протягом 20 хв.

Після аналізу зразки класифікували як Е2 (за наявності продуктів рестрикції довжиною 105 та 90 пар нуклеотидів (пн)), Е3 (105, 48, 42 пн), Е4 (72, 48, 42, 33 пн), Е2/Е2 (105 та 90 пн), Е2/Е3 (105, 90, 48, 42 пн), Е3/Е3 (105, 48, 42 пн), Е3/Е4 (105, 72, 48, 42 пн) та Е4/Е4 (72, 48 та 42 пн).

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували непараметричні критерії статистики, зокрема у разі незалежних вибірок — критерій U (Вілкоксона — Манна — Уїтні). За допомогою спеціальних таблиць оцінювали вірогідність відмінностей між обстежуваною групою і групою контролю.

### Результати та обговорення

Показники нейропсихологічних тестів залежно від наявності алелів апоЕ наведено в табл. 1. Показники групи боксерів з повторними легкими ЧМТ та контрольної групи незначно відрізнялися, тоді як за результатами оцінки за шкалою MMSE у боксерів з наявністю в анамнезі перенесених повторних легких ЧМТ виявлено легкі когнітивні порушення (26—27 балів) за наявності алелів ε2, ε3, ε4. Найнижчий результат спостерігали у пацієнтів з

Т а б л и ц я 1

## Показники нейропсихологічних тестів, бали

Шкала	Контрольна група			Боксери з повторними легкими ЧМТ		
	ε2	ε3	ε4	ε2	ε3	ε4
MMSE	28,95 26—30	29,24 26—30	28,88 26—30	27,12* 26—29	27,43 26—29	26,89* 25—28
FAB	17,25 15—18	16,99 15—18	17,05 15—18	15,90 14—17	16,04* 14—18	15,55* 14—17
Тест малювання годинника	9,74 9—10	9,76 8—10	9,67 8—10	9,41 7—10	9,45* 7—10	9,21 9—10

\*  $p < 0,001$  порівняно з відповідним показником контрольної групи.

алелем ε4, ця відмінність є статистично вірогідною. Привертає увагу той факт, що в контрольній групі, незважаючи на відсутність когнітивних порушень за шкалою MMSE (28—30 балів) найнижчі показники виявлено в осіб з алелем ε4.

Результати оцінки за тестами FAB також свідчать про наявність легких когнітивних порушень у боксерів, які перенесли в анамнезі повторні легкі ЧМТ, причому найнижчими показники були у пацієнтів з наявністю алеля ε4, ця відмінність є статистично вірогідною. Дещо вищими були показники тесту в боксерів з алелями ε2 та ε3. У контрольній групі порушень когнітивних функцій не виявлено.

В обох групах рівень показника за тестом малювання годинника був меншим за 10 балів, що свідчило про наявність легких когнітивних порушень, причому найнижчий середній бал за цим тестом виявлено в групі боксерів з легкими повторними ЧМТ, які мали алель ε4 (9,21), вищий — у боксерів з алелями ε2 і ε3. Статистично вірогідною була різниця для групи боксерів з алелем ε3. У контрольній групі найнижчими показники тесту були у пацієнтів з алелем ε4.

Таким чином, на підставі проведення нейропсихологічних тестів можна говорити про наявність легких когнітивних порушень у боксерів з повторними ЧМТ, тоді як показники нейропсихологічних тестів групи контролю незначно відрізнялися від норми.

Результати проведеного генетичного тестування виявили наявність трьох алельних варіантів (ε2, ε3, ε4) та чотирьох генотипів (ε2ε3, ε3ε3, ε3ε4, ε4ε4) досліджуваного локусу гена апоЕ (табл. 2, 3).

Порівняльний аналіз розподілу частот алелів та генотипів гена апоЕ виявив певні закономірності. За частотою в обох групах домінував алель ε3, в групі боксерів дещо частіше траплялися алелі ε2 і

ε4 порівняно з групою контролю. В обох групах домінував генотип ε3ε3, у групі боксерів частіше траплялися генотипи ε2ε3 і ε3ε4. Якщо в контрольній не було жодної особи з генотипом ε4ε4, то в групі боксерів з повторними легкими ЧМТ таких було чотири, причому один з них мав найнижчі оцінки за шкалою MMSE і тестами FAB (25 та 14 балів відповідно). Частота виявлення алелів гена апоЕ в наших спостереженнях відповідає середньостатистичним даним для популяції європеїдної раси [1, 14].

У літературі підкреслюється як наявність, так і відсутність асоціації поліморфних маркерів гена апоЕ з наслідками перенесених ЧМТ, зокрема з розвитком когнітивних порушень.

В одному з клінічних проспективних досліджень хворих з перенесеними ЧМТ вираженіші порушення пам'яті спостерігали у носіїв алеля ε4 [8, 17]. Виявлено асоціацію наявності алеля ε4 з підвищеним ризиком розвитку когнітивних порушень та деменції після легкої ЧМТ [13]. Легкі ЧМТ у поєднанні з наявністю апоЕε4 приблизно в п'ять разів збільшують ризик розвитку деменції [19]. Генотип апоЕε4 не впливає на тяжкість перебігу ЧМТ у момент заподіяння травми, але існує зв'язок між цим геном та несприятливими результатами відновного лікування після перенесеної ЧМТ [6, 9]. У носіїв алеля ε4 після перенесених ЧМТ були ниж-

Т а б л и ц я 2

## Розподіл частот алелів поліморфного варіанта гена апоЕ

Група	ε2	ε3	ε4
Боксери	18 (14,9 %)	82 (67,8 %)	21 (17,3 %)
Контрольна	4 (10,0 %)	30 (75,0 %)	6 (15,0 %)

Т а б л и ц я 3

## Розподіл частот генотипів поліморфного варіанта гена апоЕ

Група	ε2ε2	ε2ε3	ε2ε4	ε3ε3	ε3ε4	ε4ε4
Боксери (n = 86)	—	18 (20,9 %)	—	46 (53,5 %)	18 (20,9 %)	4 (4,7 %)
Контрольна (n = 30)	—	4 (13,3 %)	—	20 (66,7 %)	6 (20,0 %)	—

чими показники когнітивних функцій, за іншими параметрами істотних відмінностей не виявлено [4, 11].

У деяких публікаціях ставлять під сумнів наявність зв'язку між генотипом апоЕ $\epsilon$ 4 та несприятливими результатами нейропсихологічних обстежень при перенесеній легкій та середньої тяжкості ЧМТ [10, 18]. Деякі автори [16, 18] не виявили достовірного зв'язку між носійством алеля  $\epsilon$ 4 та вираженістю нейропсихологічних порушень після перенесеної легкої та середньої тяжкості ЧМТ.

Таким чином, результати наших досліджень, як і більшість даних літератури, свідчать про наявність зв'язку генотипу апоЕ, зокрема алеля  $\epsilon$ 4, з розвитком когнітивних порушень після перенесених повторних легких ЧМТ. Проведення генетичного тесту-

вання (визначення генотипу апоЕ $\epsilon$ 4) дає змогу прогнозувати можливість розвитку уражень нервової системи, зокрема когнітивних порушень, після перенесених ЧМТ, та вжити відповідні профілактичні заходи. Поінформованість про наявність генотипу апоЕ $\epsilon$ 4 у людини має важливе значення для первинної профілактики ЧМТ.

### Висновки

Доведено наявність зв'язку генотипу апоЕ, зокрема алеля  $\epsilon$ 4, з розвитком когнітивних порушень у боксерів після перенесених легких ЧМТ. Проведення генетичного тестування (визначення генотипу апоЕ $\epsilon$ 4) дає змогу прогнозувати можливість розвитку нейропсихологічних ускладнень після перенесених ЧМТ.

### Література

1. Боринская С.А., Кальина Н.Р., Санина Е.Д. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е АРОЕ в популяциях России и сопредельных стран // Генетика.— 2007.— Т. 43, № 10.— С. 1434—1440.
2. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф. и др. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2007.— Т. 107, № 1.— С. 4—10.
3. Потапов А.А., Юсупова М.М., Тенедиева В.Д. и др. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров гена АРОЕ при черепно-мозговой травме // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.— 2010.— № 3.— С. 54—62.
4. Ariza M., Pueyo R., Matarin M.D.M. et al. Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2006.— Vol. 77.— P. 1191—1193.
5. Bleiberg J., Cernich A.N., Cameron K. et al. Duration of cognitive impairment after sports concussion // Neurosurgery.— 2004.— Vol. 54.— P. 1073—1078.
6. Chamelian L., Reis M., Feinstein A. Six-month recovery from mild to moderate traumatic brain injury: the role of APOE  $\epsilon$ 4 allele // Brain.— 2004.— Vol. 127.— P. 2621—2628.
7. Chiang M.F., Chang J.G., Hu C.J. et al. Association between apolipoprotein E genotype and outcome of traumatic brain injury // Acta Neurochir.— 2003.— Vol. 145.— P. 649—654.
8. Crawford F.C., Vanderploeg R.D., Freeman M.J. et al. APOE genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury // Neurology.— 2002.— Vol. 58.— P. 1115—1118.
9. Diaz-Arrastia R., Baxter V.K. Genetic factors in outcome after traumatic brain injury: What the human genome project can teach us about brain trauma // J. Head Trauma Rehabil.— 2006.— Vol. 21.— P. 361—374.
10. Han S.D., Drake A.I., Cessante L.M. et al. Apolipoprotein E and traumatic brain injury in a military population: evidence of a neuropsychological compensatory mechanism? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2007.— Vol. 78.— P. 1103—1108.
11. Isoniemi H., Tenovuo O., Portin R. et al. Outcome of traumatic brain injury after three decades-relationship to ApoE genotype // J. Neurotrauma.— 2006.— Vol. 23.— P. 1600—1608.
12. Jordan B.D. Genetic influences on outcome following traumatic brain injury // Neurochem. Res.— 2007.— Vol. 32.— P. 905—915.
13. Koponen S., Taiminen T., Kairisto V. et al. APOE-epsilon4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury // Neurology.— 2004.— Vol. 63.— P. 749—750.
14. Kristman V.L., Tator C.H., Kreiger N. et al. Does the Apolipoprotein  $\epsilon$ 4 allele predispose varsity athletes to concussion? A Prospective Cohort Study // Clin. J. Sport. Med.— 2008.— Vol. 18.— P. 322—328.
15. Miele V.J., Bailes J.E., Martin N.A. Participation in contact or collision sports in athletes with epilepsy, genetic risk factors, structural brain lesions, or history of craniotomy // Neurosurg. Focus.— 2006.— Vol. 21.— P. 9—17.
16. Millar K., Nicoll J. A. R., Thornhill S. et al. Long-term neuropsychological outcome after head injury: relation to APOE genotype // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2003.— Vol. 74.— P. 1047—1052.
17. Papassotiropoulos A., Wollmer M.A., Henke K. et al. Better memory in young ApoE4 carriers // Neurobiol. Aging.— 2004.— Vol. 25.— P. 490—495.
18. Rapoport M., Wolf U., Herrmann N. et al. Traumatic brain injury, Apolipoprotein E-epsilon4, and cognition in older adults: a two-year longitudinal study // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.— 2008.— Vol. 20.— P. 68—73.
19. Sundstrom A., Nilsson L.G., Cruets M. et al. Increased risk of dementia following mild head injury for carriers but not for non-carriers of the APOE  $\epsilon$ 4 allele // International Psychogeriatrics.— 2007.— Vol. 1.— P. 159—165.

А.В. МУРАВСКИЙ, С.Н. НОВИКОВА, И.Н. ПИШЕЛЬ

## Взаимосвязь полиморфизма гена аполипопротеина Е с когнитивными нарушениями у пациентов с легкими черепно-мозговыми травмами

**Цель** — исследовать наличие генетической предрасположенности к когнитивным нарушениям на основе изучения полиморфизма гена аполипопротеина Е (апоЕ) у пациентов с повторными легкими черепно-мозговыми травмами (ЧМТ).

**Материалы и методы.** Обследованы 86 боксеров-любителей высокого уровня квалификации в возрасте от 18 до 32 лет, продолжительность занятий боксом — от 5 до 14 лет. Количество перенесенных ЧМТ в виде

нокадаунів і нокаутів в залежності від тривалості спортивної кар'єри складало від 1 до 10. Контрольну групу склали 30 осіб в віці від 18 до 25 років без наявності в анамнезі перенесених ЧМТ, жалоб неврологічного характеру, супутніх захворювань нервової і серцево-судинної систем. Усім пацієнтам проводили нейропсихологічне дослідження і генетичне тестування на предмет визначення генотипу аполіпоЕ і алелів аполіпоЕ.

**Результати.** Дані нейропсихологічних тестів вказували на зниження когнітивних функцій у боксерів з повторними легкими ЧМТ. Найнижчий результат спостерігали у пацієнтів з алелем  $\epsilon 4$ , різниця статистично достовірно. В контрольній групі показники когнітивних функцій незначительно відрізнялися від норми.

**Висновки.** Доведено зв'язок генотипу аполіпоЕ, в частині алеля  $\epsilon 4$ , з розвитком когнітивних порушень у боксерів після перенесених легких ЧМТ. Проведення генетичного тестування (визначення генотипу аполіпоЕ $\epsilon 4$ ) дозволяє прогнозувати можливість розвитку нейропсихологічних ускладнень після перенесених ЧМТ.

**Ключові слова:** генетичне тестування, аполіпопротеїн Е, когнітивні порушення, черепно-мозгова травма, боксер.

A.V. MURAVSKY, S.M. NOVIKOVA, I.M. PYSHEL

## Interrelation between apolipoprotein E polymorphism and cognitive impairments in patients with mild traumatic brain injuries

**Objective** – to study the presence of a genetic predisposition to cognitive disorders based on the study of polymorphism of apolipoprotein E (apoE) in patients with repeated mild traumatic brain injury (TBI).

**Methods and subjects.** We examined 86 amateur boxers with high skill level aged from 18 to 32 years, playing a boxing classes ranging between 5 to 14 years. During a sports career boxers underwent TBI in the form knock down and knockouts in number from 1 to 10. The control group comprised 30 patients aged from 18 till 25 years without TBI, neurological complaints, nervous and cardiac system diseases. The neuropsychological research and genetic testing to determine the apoE genotype and apoE alleles were conducted.

**Results.** These neuropsychological tests shows a reduction of cognitive functions in boxers with repeated mild TBI. The lowest result was observed in patients with  $\epsilon 4$  allele, and this difference is statistically reliable. In the control group rates of cognitive functions were slightly different from the norm.

**Conclusions.** Proved connection of apoE, including alleles  $\epsilon 4$ , with the development of cognitive disorders in boxers after deferred mild TBI. Genetic testing (determination apoE $\epsilon 4$ ) allows to predict the possibility of developing complications from the side of the nervous system after TBI.

**Key words:** genetic testing, apolipoprotein E, cognitive impairment, traumatic brain injury, boxer.



О.Є. ДУБЕНКО<sup>1</sup>, Д.Д. СОТНІКОВ<sup>1</sup>, В.В. ДЖЕПА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>Сумська обласна клінічна лікарня

## Поширеність мігрені в Сумській області

**Мета** — вивчити поширеність і особливості клінічного перебігу мігрені в організованій популяції населення Сумської області.

**Матеріали і методи.** Проведено безвибіркове анкетування 2255 осіб (1150 жінок, 1105 чоловіків) віком від 16 до 60 років в організованих групах населення Сумської області (студенти, робітники, службовці, медичні працівники). Тип головного болю визначали згідно з Міжнародною класифікацією головного болю 2-го перегляду.

**Результати.** Поширеність мігрені становила 11,9 %: серед жінок — 17,7 %, серед чоловіків — 5,9 %. Мігрень без аури виявлено у 80,2 % осіб, з аурою — у 19,8 %, епізодичну мігрень з нечастими нападами — у 38,8 %, з частими нападами — у 53,4 %, хронічну мігрень — у 7,8 %. Проаналізовано основні тригерні чинники мігренозних нападів. До лікаря зверталися 26,1 % осіб. Триптани для лікування нападів приймали 4,5 % осіб.

**Висновки.** Установлення поширеності мігрені в організованій популяції населення точніше відображає структуру захворювання, що дає змогу поліпшити надання допомоги хворим на мігрень в Україні.

**Ключові слова:** мігрень, поширеність, клінічний перебіг.

Серед первинних цефалгій мігрень є другою за поширеністю після головного болю напруження та першою за значущістю у зв'язку з обмеженням повсякденної активності й працездатності, зниженням якості життя [2, 4]. За результатами аналізу L.J. Stovner та співавт. [16] 107 публікацій, у середньому поширеність цього захворювання в популяції становить 16 % (11 % — у чоловіків та 20 % — у жінок). Навіть при дотриманні суворої стандартизації, за даними різних авторів, амплітуда варіювання цього показника є широкою — від 3 до 29 %. Так, у США зазначений показник становить 11,7 % (5,6 % — у чоловіків та 17,1 % — у жінок) [12], в Німеччині — 10,6 % (5,3 % — у чоловіків та 15,6 % — у жінок) [14], в Норвегії — 23,0 % (17,5 % — у чоловіків та 28,4 % — у жінок) [15], в країнах Азії — від 8,4 % до 12,7 % [18], в країнах Африки — 3,3 % (2,2 % — у чоловіків та 4,0 % — у жінок) [9], в Грузії — 15,6 % [10]. У багатьох дослідженнях вивчають тригерні чинники нападів мігрені, які асоційовані зі способом життя та потенційно можуть бути модифіковані [11, 13, 17]. Велика поширеність мігрені серед осіб молодого віку, а також спричинені цим соціально-економічні наслідки роблять актуальним вивчення її тригерних чинників та особливостей перебігу, що необхідно для розробки тактики превентивного лікування.

В Україні немає достовірних відомостей про поширеність мігрені. За даними офіційної статистики, у Сумській області у 2009 р. поширеність мігрені становила 132 випадки на 100 тис. населення, тобто у 0,011 % населення, що не відповідає світовим та європейським показникам.

**Мета дослідження** — дослідити поширеність та особливості клінічного перебігу мігрені в організованій популяції населення Сумської області України.

### Матеріали і методи

Для оцінки поширеності мігрені серед населення Сумської області було проведено безвибіркове анкетування 2255 осіб (1150 жінок і 1105 чоловіків) віком від 16 до 60 років в організованих групах: студенти Путивльського коледжу Сумського національного аграрного університету (657 осіб) та Путивльського педагогічного коледжу (567 осіб), працівники Сумського машинобудівного заводу імені М.В. Фрунзе (585 осіб), Путивльської центральної районної лікарні (228 осіб), Путивльського районного відділення енергозбуту (182 осіб) та Путивльського заводу «Сейм» (136 осіб). Скринінг-анкету для виявлення мігрені складено на підставі загальноприйнятих діагностичних критеріїв мігрені, розроблених Міжнародним товариством голов-

ного болю (2004) [8]. Вона включала інформацію про паспортні дані, професійну діяльність, спадковий анамнез, тригерні чинники, супутні захворювання, особливості клінічного перебігу із застосуванням 10-бальної візуально-аналогової шкали болю (ВАШ) [1], звернення по медичну допомогу, методи лікування.

### Результати та обговорення

Проведене дослідження засвідчило, що загальна кількість хворих на мігрень в організованій популяції становила 268 (11,9 %) осіб. 123 (46,0 %) респонденти були студентами віком від 16 до 20 років. Середній вік становив  $(25,3 \pm 11,3)$  року, середня тривалість захворювання —  $(6,8 \pm 5,9)$  року. В 143 (53,4 %) випадках мігрень дебютувала у віці від 13 до 17 років, 25 (9,3 %) осіб хворіли з дитинства. Поширеність мігрені у вікових групах становила: від 16 до 20 років — 110 (10,6 %) випадків, від 21 до 30 років — 54 (13,7 %), від 31 до 40 років — 69 (18,0 %), від 41 до 50 років — 28 (9,2 %), від 51 до 60 років — 7 (5,2 %). У жінок мігрень траплялася значно частіше, ніж у чоловіків, — 203 (17,7 %) і 65 (5,9 %) випадків відповідно. Це було характерно для всіх вікових груп (рисунок), але найбільше випадків мігрені зареєстровано в осіб віком від 31 до 40 років.

Серед чоловіків, які займалися розумовою працею (інженери, юристи, студенти), мігрень діагностували частіше, ніж у тих, хто займався фізичною працею (електромонтери, зварювальники), — у 40 (11,8 %) випадках проти 25 (7,3 %). Серед жінок значної різниці в поширеності мігрені залежно від роду діяльності не виявлено — у 120 (18,4 %) медичних працівниць, бухгалтерів, вчителів та у 83 (16,4 %) технічних працівниць, малярів.

Переважаючо реєстрували мігрень без аури — у 158 (59,0 %) випадках, мігрень з ауурою — у 43 (16,0 %), можливу мігрень без аури — у 57 (21,3 %), можливу мігрень з ауурою — у 10 (3,7 %). У 211 (78,7 %) осіб, у яких діагностовано мігрень, виявлено обтяжену спадковість щодо головних болів різного генезу, зазвичай по лінії матері — у 185 (68,9 %) випадках.

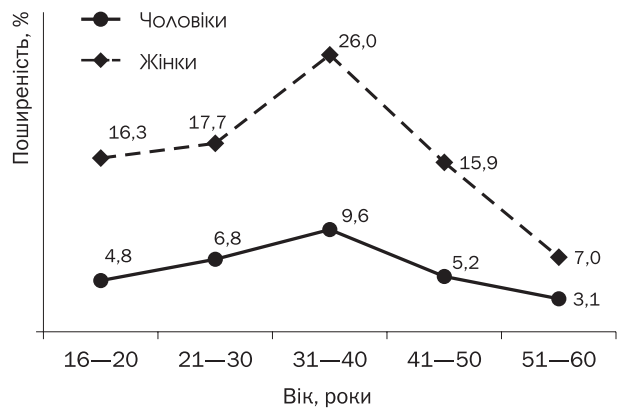


Рисунок. Поширеність мігрені у різних вікових групах

Інформуючи про тригерні чинники мігрені, 202 (75,4 %) хворих зазначили кілька факторів, серед яких найчастішими були зміна погоди, емоційний стрес, яскраве світло або шум, розумове або фізичне навантаження, недостатній сон або надлишок сну, менструація, деякі продукти харчування, голод (великі інтервали між вживанням їжі) (табл. 1). Серед продуктів, які провокували напад мігрені, найчастіше вказували алкоголь, особливо вино — 10 (41,7 %) пацієнтів, каву — 8 (33,3 %), шоколад — 3 (12,5 %), маринади — 2 (8,4 %) та ін. продукти — 1 (4,1 %). Зі зростанням кількості провокуючих чинників збільшувалася частота нападів.

Установлено, що 165 (61,6 %) осіб мали супутні соматичні захворювання, із них 105 (39,1 %) — захворювання травного каналу (переважно дискінезії жовчовивідних шляхів і хронічні гастрити), 87 (32,4 %) — розлади сну, 30 (11,2 %) — артеріальну гіпотонію, 13 (4,8 %) — природжені вади серця, 9 (3,4 %) — артеріальну гіпертензію, 1 (0,4 %) — епілепсію.

У 154 (57,5 %) осіб напади мігрені виникали раптово зі швидким наростанням симптомів, зазвичай у вечірній час — у 101 (37,7 %) або вранці після прокидання — у 93 (34,7 %). Епізодичний перебіг захворювання з кількістю атак 2 та менше на місяць мав місце у 104 (38,8 %) осіб. У 143 (53,4 %) осіб кількість нападів на місяць становила понад 2.

Таблиця 1

### Частота провокуючих чинників нападів мігрені

Чинник	Всього (n = 268)	Мігрень без аури (n = 215)	Мігрень із ауурою (n = 53)
Зміна погоди	178 (66,4 %)	142 (66,0 %)	36 (67,9 %)
Емоційне навантаження, стрес	143 (53,4 %)	126 (58,6 %)	17 (32,1 %)
Яскраве світло, шум	90 (33,5 %)	74 (34,4 %)	16 (30,2 %)
Фізичне або розумове навантаження	86 (32,1 %)	67 (31,2 %)	19 (35,8 %)
Недостатній або надлишковий сон	77 (28,7 %)	61 (28,4 %)	16 (30,2 %)
Менструація	42 (25,0 %)	34 (15,8 %)	8 (15,1 %)
Продукти харчування	24 (8,9 %)	21 (9,8 %)	3 (5,7 %)
Голод	15 (5,5 %)	11 (5,1 %)	4 (7,5 %)

У решти осіб щомісячна кількість днів із головним болем перевищувала 15, що розцінювали як хронічну форму мігрені. Поширеність хронічної мігрені в популяції становила 0,9 %. З урахуванням застосування abortивних препаратів, тривалість нападу понад 12 год зареєстровано у 46 (17,1 %) осіб. На сильний і дуже сильний головний біль скаржилися 145 (54,1 %) осіб. Характерну латералізацію болю відзначали 149 (55,5 %) осіб, у 63 (23,5 %) осіб головний біль починався з одного боку з поширенням на обидва боки. Переважала локалізація болю у лобно-скроневій ділянці — у 199 (74,3 %), у лобній — у 69 (25,7 %). У 105 (39,2 %) хворих на мігрень цефалгії супроводжувалися нудотою та/або блювотою, у 94 (35,1 %) — фотота/або фонофобією. Відсутність цих симптомів відзначено у 44 (16,4 %) осіб, їх поєднання — у 25 (9,3 %).

При аналізі симптомів аури найчастіше відзначали позитивні симптоми офтальмічної аури (фотопсії) — у 28 (52,8 %) осіб, негативні симптоми офтальмічної аури (скотоми, геміанопсії) — у 22 (41,5 %), сенсорну ауру — у 2 (3,8 %), порушення мови — у 1 (1,9 %). Серед чинників, які провокують мігрень з аурою, порівняно з мігренню без аури більше значення мали зміна погоди, фізичне або розумове навантаження та голод (див. табл. 1). Емоційний фактор впливав на розвиток нападу мігрені із аурою значно менше, ніж у разі мігрені без аури. Цефалгічний синдром у хворих на мігрень з аурою характеризувався дещо більшою ін-

тенсивністю на відміну від групи мігрені без аури — 6,9 та 5,9 бала за ВАШ, але меншою тривалістю — в середньому 14,8 та 20,3 год відповідно.

Для виявлення можливих чинників ризику та схильності до хронізації захворювання проведено аналіз груп залежно від частоти мігренозних нападів (табл. 2). В усіх групах переважали жінки. З віком і тривалістю захворювання зростала частота нападів мігрені. Так, середній вік хворих із хронічною мігренню становив  $(40,4 \pm 10,6)$  року, середня тривалість захворювання —  $(18,4 \pm 5,5)$  року. Інтенсивність головного болю за ВАШ у дебюті захворювання та у разі епізодичного перебігу була найменшою —  $(5,6 \pm 1,4)$  бала. Із зростанням тривалості захворювання та частоти нападів інтенсивність болю збільшувалася до  $(7,3 \pm 1,4)$  бала, але при трансформації в хронічну форму відбувалося зменшення ступеня больових відчуттів —  $(6,4 \pm 1,0)$  бала. Крім того, при хронічному перебігу дещо змінювалася клінічна картина мігрені. Так, типова локалізація болю мала місце лише в 1 (4,8 %) випадку. Зазвичай хворі характеризували головний біль як двобічний або як з початком з одного боку з поширенням на обидва боки. Серед хворих на хронічну мігрень у 47,6 % випадків нудота, фоно- і фотобілі були відсутні. Лише відповідність головного болю критеріям мігрені на початку захворювання дала змогу встановити діагноз «мігрень».

При високій поширеності мігрені серед населення, по медичну допомогу в лікувальні заклади звернулися лише 70 (26,1 %) осіб: 59 (29,1 %) жі-

Т а б л и ц я 2

Клінічна характеристика різних форм мігрені (n = 268)

Показник	Без аури	З аурою	Епізодична (2 та менше нападів на місяць)	З частими нападами (понад 2 на місяць)	Хронічна
Кількість пацієнтів	215 (80,2 %)	53 (19,8 %)	104 (38,8 %)	143 (53,4 %)	21 (7,8 %)
Жінки	160 (74,4 %)	43 (81,2 %)	73 (70,2 %)	110 (76,9 %)	20 (95,2 %)
Чоловіки	55 (25,6 %)	10 (18,8 %)	31 (29,8 %)	33 (23,1 %)	1 (4,8 %)
Вік, роки (M ± SD)	25,0 ± 11,9	26,1 ± 11,7	21,8 ± 7,8	25,5 ± 10,0	40,4 ± 10,6
Тривалість захворювання, роки (M ± SD)	6,8 ± 6,7	7,0 ± 5,7	4,7 ± 4,6	6,7 ± 5,4	18,4 ± 5,5
Інтенсивність, бали (M ± SD)	5,9 ± 1,4	6,9 ± 1,5	5,9 ± 1,4	6,4 ± 1,4	5,1 ± 1,2
Тривалість нападу, год (M ± SD)	20,3 ± 14,6	14,8 ± 12,1	16,9 ± 11,4	21,0 ± 13,5	18,6 ± 6,1
Локалізація					
Однобічний	122 (56,7 %)	27 (50,9 %)	76 (73,1 %)	72 (50,3 %)	1 (4,8 %)
Спочатку однобічний з поширенням на обидва боки	49 (22,8 %)	14 (26,4 %)	25 (24,0 %)	28 (19,6 %)	10 (47,6 %)
Двобічний	44 (20,5 %)	12 (22,7 %)	3 (2,9 %)	43 (30,1 %)	10 (47,6 %)
Супутні симптоми					
Нудота	87 (40,5 %)	18 (34,8 %)	29 (27,9 %)	68 (47,5 %)	8 (38,1 %)
Фото-, фонофобія	75 (34,9 %)	19 (35,0 %)	54 (51,9 %)	37 (25,9 %)	3 (14,3 %)
Їх поєднання	17 (7,9 %)	8 (15,1 %)	9 (8,7 %)	16 (11,2 %)	—
Відсутні	36 (16,7 %)	8 (15,1 %)	12 (11,5 %)	22 (15,4 %)	10 (47,6 %)

нок і 11 (16,7 %) чоловіків. При цьому 201 (75,0 %) хворий вказав на необхідність лікування нападу медикаментозно. Переважна більшість осіб (58,1 %) для самолікування використовували комбіновані анальгетики або нестероїдні протизапальні препарати (Цитрамон, Імет, Седалгін, Кетанов). 33 (12,4 %) пацієнти вживали препарати, які містили неселективні агоністи 5HT<sub>1</sub>-рецепторів (ерготамін), 12 (4,5 %) — препарати, які містили селективні агоністи 5HT<sub>1</sub>-рецепторів (золмітриптан, суматриптан). Більше 10 разів на місяць abortивні препарати вживали 26 (9,7 %) осіб, що сприяло хронізації мігрені та приєднанню абзусного головного болю. У 67 (25,0 %) хворих головний біль минав після відпочинку або сну, переважно в дебюті захворювання (до 5—7 років).

Отже, проведене популяційне дослідження засвідчило, що в окремому регіоні України (Сумській області) поширеність мігрені дещо нижча, ніж у великих західних країнах. Так, при опитуванні 30 200 респондентів у 5 країнах (США, Канада, Франція, Німеччина, Велика Британія) епізодичну мігрень виявлено у 18,4 % осіб, хронічну — в 1,1 % [5]. Інше дослідження, проведене в Німеччині серед 9968 респондентів, виявило мігрень у 12,4 % осіб, можливу мігрень — у 18,2 %, хронічну — в 1 %. При цьому триптани для лікування нападів використовували тільки 2 % осіб, превентивне лікування отримували 3,4 % [19]. У Туреччині при опитуванні 5323 мешканців головний біль розцінено як мігрень у 16,4 % осіб, до лікаря з цього приводу зверталися 70,6 % осіб, триптани приймали 2,9 % осіб [7]. Популяційне дослідження в Кореї виявило дещо нижчі показники — за даними опитування 1506 учасників поширеність мігрень становила 6,0 %, можливої мігрені — 11,5 % з частотою атак ( $3,1 \pm 4,9$ ) на місяць [6]. У Росії поквартирне опитування 501 особи у великих містах да-

ло змогу діагностувати мігрень у 8,6 % осіб, можливу мігрень — у 10,2 %, головний біль напруження — у 18,6 % [3]. Поширеність мігрені, виявлена в нашому дослідженні, відповідає загальносвітовим тенденціям, але значно перевищує показники статистики по Сумській області. Це може пояснюватися певними труднощами в діагностиці мігрені, а саме відсутністю органічних виявів захворювання, неможливістю підтвердження додатковими методами дослідження в умовах поліклініки, а також недостатнім використанням лікарями міжнародних клінічних діагностичних критеріїв мігрені та інших форм первинного головного болю. Низька частота призначення препаратів зі специфічним механізмом дії щодо нападів мігрені (триптанів) притаманна не лише Україні, а й іншим країнам.

### Висновки

Поширеність мігрені в Сумській області України становить 11,9 %, мігрені без аури — 9,5 %, мігрені з аурою — 2,4 %, хронічної мігрені — 0,9 %.

Серед опитаних осіб мігрень без аури виявлено у 80,2 %, з аурою — у 19,8 %, епізодичну мігрень з нечастими нападами — у 38,8 %, з частими нападами — у 53,4 %, хронічну мігрень — у 7,8 %.

Цефалгічний синдром при мігрені з аурою був інтенсивнішим, але менш тривалим. Тригерні чинники були спільними для мігрені без аури та з аурою, найчастішим чинником була зміна погоди.

У чверті осіб напад мігрені минав після відпочинку або сну, решта безконтрольно приймали анальгетики. Триптани для лікування нападів приймали лише 4,5 % хворих.

Визначення поширеності та особливостей клінічного перебігу мігрені в Україні дасть змогу диференційовано призначати лікування, що поліпшить якість життя таких хворих.

### Література

- Белова А.Н., Буйлова Т.В., Булюбаш І.Д. и др. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А.Н. Беловой, О.Н. Шепетовой. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
- Мищенко Т.С., Кабачный В.И., Кабачная И.В. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика // Здоров'я України. Медична газета. — 2010. — № 2 (13). — С. 7—9.
- Ayzenberg I., Chernysh M., Osipova V. et al. Population-based survey of primary headache disorder in Russia: validation of questionnaire and methodology // Cephalgia. — 2009. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 80.
- Bigal M. E., Lipton R. B. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine // Neurol. Clin. — 2009. — Vol. 27 (2). — P. 321—334.
- Buse D., Lipton R.B., Kawata A.K. et al. Global impact of chronic migraine (CM) compared to episodic migraine (EM) on health-related quality of life (HRQoL), depression and anxiety // Cephalgia. — 2009. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 11.
- Chu M.K., Chung J.-M., Kim B.-K. et al. Migraine and probable migraine prevalence and clinical characteristics in Korea: a nationwide population-based survey // Cephalgia. — 2009. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 69.
- Ertas M., Baykan B., Orhan E.K. et al. Prevalence of migraine in Turkey: a nationwide home-based study // Cephalgia. — 2009. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 57.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed // Cephalgia. — 2004. — Vol. 24 (suppl. 1). — P. 9—160.
- Houinato D., Adoukonou T., Ntsiba F. et al. Prevalence of migraine in a rural community in south Benin // Cephalgia. — 2010. — Vol. 30 (1). — P. 62—67.
- Katsarava Z., Dzagnidze A., Kukava M. et al. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors // Neurology. — 2009. — Vol. 73 (21). — P. 1796—1803.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack // Cephalgia. — 2007. — Vol. 27. — P. 394—402.
- Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M. et al., AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy // Neurology. — 2007. — Vol. 68. — P. 343—349.
- Panconesi A. Alcohol and migraine: Trigger factor, consumption, mechanisms: A review // J. Headache Pain. — 2008. — Vol. 9. — P. 19—27.
- Radtke A., Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany // Headache. — 2009. — Vol. 49 (1). — P. 79—89.
- Russell M.B., Kristiansen H.A., Salyte-Benth J., Kvaerner K.J. A cross-sectional population-based survey of migraine and headache in 21,177 Norwegians: the Akershus sleep apnea project // J. Headache Pain. — 2008. — Vol. 9 (6). — P. 339—347.

16. Stovner L. J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide // *Cephalalgia*.— 2007.— Vol. 2.— P. 193—210.
17. Sun-Edelstein C., Mauskop A. Food and supplements in management of migraine headaches // *Clin. J. Pain*.— 2009.— Vol. 25.— P. 446—452.
18. Wang S.J. Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*— 2003.— Vol. 3 (2).— P. 104—108.
19. Yoon M.S., Obermann M., Dommès P. et al. Prevalence of migraine in a population based sample in Germany: result of the GHC study // *Cephalgia*.— 2009.— Vol. 29 (suppl. 1).— P. 56.

О.Е. ДУБЕНКО, Д.Д. СОТНИКОВ, В.В. ДЖЕПА

## Распространенность мигрени в Сумской области

**Цель** — изучить распространенность и особенности клинического течения мигрени в организованной популяции населения Сумской области.

**Материалы и методы.** Проведено безвыборочное анкетирование 2255 человек (1155 женщин и 1105 мужчин) в возрасте от 16 до 60 лет в организованной популяции населения Сумской области Украины (студенты, рабочие, служащие, медицинские работники). Тип головной боли определяли согласно Международной классификации головной боли 2-го пересмотра.

**Результаты.** Распространенность мигрени составила 11,9%: среди женщин — 17,7%, среди мужчин — 5,9%. Мигрень без ауры выявлена у 80,2% лиц, с аурой — у 19,8%, эпизодическая мигрень с редкими приступами — у 38,8%, с частыми приступами — у 53,4%, хроническая мигрень — у 7,8%. Проанализированы основные триггерные факторы мигренозных приступов. К врачу обращались только 26,1% лиц, триптаны для купирования приступа принимали 4,5% лиц.

**Выводы.** Определение распространённости мигрени в организованной популяции населения более точно отражает структуру заболевания, что позволяет улучшить оказание помощи больным мигренью в Украине.

**Ключевые слова:** мигрень, распространённость, клиническое течение.

O.Ye. DUBENKO, D.D. SOTNIKOV, V.V. DJEPA

## Prevalence of migraine in Sumy region

**Objective** – to investigate prevalence and clinical course of migraine in Ukraine.

**Methods and subjects.** A total 2255 adult (1150 women/1105 men) at the age from 16 to 60 years in organized population of Sumy region of Ukraine were tested with anonym questionnaire (high-school students, workers, medical personal). Type of headache was classified according to the International Classification of Headache disorder 2nd edition.

**Results.** The population prevalence of migraine was 11.9%, in women – 17.7%, in men – 5.9%. Migraine without aura was observed in 80.2%, with aura – in 19.8%. The episodic migraine with rare attack was in 38.8%, with frequent attack in 53.4%, chronic migraine – in 7.8%. Many trigger factors of migraine attack were studied. Only 26.1% patients consulted with doctors for headache treatment. Only 4.5% used triptans for attack treatment.

**Conclusions.** The identification of migraine prevalence in organized group more accurately reflects the migraine population that should help to improve management of migraine in Ukraine.

**Key words:** migraine, prevalence, clinical course.



О.В. НАЗАР

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Застосування нормобаричної гіпокситерапії у дітей з церебральним паралічем

**Мета** — вивчити вплив нормобаричної гіпокситерапії на адаптаційний потенціал дітей зі спастичними варіантами церебрального паралічу під час проходження курсу комплексної реабілітації.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження 128 дітей з церебральним паралічем віком від 1 до 7 років до та після проходження курсу реабілітації. При оцінці функціонального рухового стану дитини застосовували систему класифікації та шкалу великих моторних функцій. У динаміці оцінювали показники кардіоінтервалографії, електроенцефалографії і транскраніальної доплерографії судин головного мозку.

**Результати.** Застосування нормобаричної гіпокситерапії в комплексній реабілітації дітей з церебральним паралічем сприяє зменшенню проявів вегетативної дисфункції та астенічного синдрому, нормалізації показників кардіоінтервалографії, поліпшенню показників мозкової гемодинаміки та електроенцефалографії. У дітей, які додатково отримували курс нормобаричної гіпокситерапії, спостерігали підвищення темпів наростання загальної рухової активності та формування нових рухових навиків порівняно з дітьми, які отримували лише базисну терапію.

**Висновки.** Методика нормобаричної гіпокситерапії дає змогу поліпшити адаптаційні можливості дітей з церебральним паралічем, що сприяє підвищенню ефективності реабілітації.

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, нормобарична гіпокситерапія, адаптаційний потенціал.

Поширеність дитячого церебрального паралічу (ДЦП), складність і багатогранність клінічних проявів і патофізіологічних механізмів їхнього розвитку, труднощі лікування і високі показники дитячої інвалідності у світі роблять лікування ДЦП актуальною проблемою [8]. Пріоритетним на сучасному етапі є створення медико-соціальних центрів реабілітації дітей з патологією нервової системи та залучення реабілітаційних, переважно немедикаментозних методик, спрямованих на відновлення функціональних систем, що забезпечує максимально можливу соціальну адаптацію та ранню профорієнтацію дітей з органічним ураженням нервової системи [4].

Труднощі відновного лікування можуть бути пов'язані не лише з пізніми діагностикою та початком регулярного систематичного лікування, а й з тим, що 50—70 % хворих з різними формами ДЦП мають супутні синдроми, які знижують реабілітаційний потенціал дитини-інваліда: порушення з боку

вегетативної та соматичної сфери, а також когнітивні, мовленнєві розлади, судомний синдром [7, 8]. Як зазначає К.О. Семенова, провести повний курс медико-соціальної реабілітації з досягненням максимального ефекту вдається далеко не завжди, оскільки за перинатального ураження нервової системи і ДЦП спостерігається схильність до інфекційних захворювань. Погіршення перебігу захворювання після перенесеної інфекційної патології відзначено в 40—60 % випадків. Госпіталізація дитини з ДЦП для проведення повного курсу відновного лікування вимагає від неї адаптації до нових умов [5]. Найбільш частими ускладненнями у дітей з перинатальним ураженням нервової системи є патологія органів дихання: інфекція верхніх та нижніх дихальних шляхів, бронхіальна астма, ЛОР-патологія.

**Мета дослідження** — вивчити вплив нормобаричної гіпокситерапії на адаптаційний потенціал дітей зі спастичними варіантами церебрального паралічу під час проходження комплексної реабілітації.

## Матеріали і методи

У дослідження було включено 128 дітей зі спастичними варіантами церебрального паралічу (ЦП) віком від 1 до 7 років, які проходили лікування в Українському медичному центрі реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України. Було сформовано дві групи: в основну ввійшло 96 дітей, в комплекс реабілітації яких було включено методику нормобаричної гіпокситерапії (НГТ), в контрольну — 32 дитини, які не отримували сеанси НГТ.

НГТ проводили на аеротерапевтичній установці гірського повітря «Борей» виробництва НДЦ «НОРТ» НАН України (Київ) [1]. Суть методики полягає у вдиханні газової суміші з низьким вмістом кисню при нормальному атмосферному тиску. Концентрацію кисню поступово знижували від 16 до 12 % протягом 5—6 днів. Для забезпечення максимальної ефективності впливу і виключення побічної дії НГТ проводили в переривчатому режимі: під час сеансу пацієнти дихали гіпоксичною газовою сумішшю протягом 5—10 хв, а потім 5—10 хв — атмосферним повітрям. Кількість і тривалість циклів дихання гіпоксичною газовою сумішшю можуть бути різними залежно від віку дитини, її індивідуальної чутливості до НГТ, наявності супутньої соматичної патології, епілептичного синдрому. Щоденний сеанс НГТ тривав від 20 до 50 хв, упродовж курсу дитина отримувала 10—15 сеансів [1, 6].

Дослідження передбачало комплексне клініко-неврологічне обстеження з визначенням рівня функціонального рухового розвитку дитини (РФРР) за класифікацією великих моторних функцій (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [2] та із застосуванням шкали великих моторних функцій для бальної оцінки неврологічного розвитку дитини, визначенням індексу успішності виконання запропонованих рухових тестів [3]. З інструментальних методів дослідження застосовували кардіоінтервалографію (КІГ), електроенцефалографію (ЕЕГ), транскраніальну доплерографію (ТКДГ) судин головного мозку. Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою аналітико-статистичного методу.

## Результати та обговорення

У результаті первинного клініко-інструментального дослідження було встановлено, що у дітей з ДЦП спостерігаються виражені рухові порушення, які характеризуються значною затримкою формування основних рухових навиків та функціональною неспроможністю дитини. У міру збільшення функціональної неспроможності дитини знижується індекс успішності виконання рухових тестів: у дітей з I РФРР індекс успішності дорівнює  $(90 \pm 1) \%$ , у дітей з II РФРР —  $(79 \pm 2) \%$ , з III РФРР —  $(56 \pm 2) \%$ , з IV РФРР —  $(36 \pm 3) \%$ , з V РФРР —  $(14 \pm 1) \%$ . Різниця у величині індексу успішності виконання зав-

дань у дітей з різними РФРР є вірогідною ( $p < 0,05$ ). Отримані результати свідчать про те, що діти з I РФРР виконують майже всі завдання для дітей певного віку. У дітей з V РФРР значно знижений загальний руховий розвиток, що виявляється значною затримкою формування рухових функцій та навиків.

У 68 % дітей діагностовано різні інтелектуальні порушення, у 94,5 % — мовленнєві порушення у вигляді затримки мовленнєвого розвитку, загального недорозвинення мовлення та псевдобульбарних дизартрій.

Під час обстеження виявлено, що 59 ( $(46,1 \pm 4,4) \%$ ) дітей належать до групи тих, які часто хворіють (4 епізоди ГРВІ і більше за рік, індекс резистентності становить 0,33 і більше). Різні алергічні вияви мали місце у 48 ( $(37,5 \pm 4,3) \%$ ) дітей, з них у 8 — у вигляді алергодерматозів різного ступеня тяжкості, у решти — невиражені алергічні реакції переважно на харчові продукти та окремі препарати.

Під час клініко-неврологічного обстеження у 62,7 % дітей виявлено різного ступеня вираженості вегетативні зміни. До найпоширеніших суб'єктивних скарг, які свідчать про зниження рівня адаптації до фізичних навантажень, належить скарга на підвищену загальну втомлюваність (у 58,6 % дітей). Під час аналізу вихідного вегетативного тону за даними КІГ у дітей спостерігали переважання симпатикотонії (75 дітей, або  $(63 \pm 4,6) \%$ ) над ваготонією (20 ( $(16,8 \pm 3,4) \%$ ),  $p < 0,05$ ) та ейтонією (24 ( $(20,2 \pm 3,7) \%$ ),  $p < 0,05$ ). При порівнянні отриманих даних з показниками КІГ здорових дітей виявлено вищі показники індексу напруження (IH) та значне переважання симпатичних впливів у разі ДЦП.

У дітей з нижчим РФРР спостерігали наростання вегетативної дисфункції, що супроводжувалося значним зменшенням кількості дітей з вегетативною рівновагою та збільшенням кількості дітей з симпатикотонією, гіперсимпатикотонією та ваготонією. Так, для дітей з I та II РФРР характерно переважання симпатикотонії та ейтонії, з IV та V — симпатикотонії та ваготонії. При порівнянні отриманих даних отримали статистично достовірну різницю у частках дітей з ейтонією між групами дітей з I та V РФРР ( $(35,5 \pm 8,6)$  та  $(3,1 \pm 3,1) \%$  відповідно,  $p < 0,05$ ) та між групами дітей з II та V РФРР ( $(25 \pm 8,8)$  та  $(3,1 \pm 3,1) \%$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Серед обстежених дітей з ДЦП виявлено групу дезадапованих дітей, у яких рівень адаптаційних механізмів значно знижений. До цієї групи належать діти з гіперсимпатикотонією ( $IH > 180$ ) та ваготонією ( $IH < 30$ ). Дітей з порушенням адаптаційних механізмів було значно більше в групі з III—V РФРР порівняно з I—II РФРР (відповідно  $(56,3 \pm 6,2)$  та  $(27,3 \pm 6) \%$ ,  $p < 0,05$ ). Наростання симпатичних впливів може свідчити про зниження рівня адаптації дитини до будь-яких навантажень, наростан-

ня парасимпатичних впливів у дітей з ЦП — про зниження симпатичної активності у разі грубих порушень моторики, що призводить до підвищення активності альтернативного парасимпатичного відділу. Порушення адаптаційних механізмів у дітей з ЦП спричиняє підвищення загальної втомлюваності під час проходження курсу реабілітації, зниження рівня резистентності до інфекційних захворювань, що зумовлює зниження реабілітаційного потенціалу дитини та неможливість досягнення повноцінного ефекту курсу реабілітації.

За даними ТҚДГ судин головного мозку, у 70 % дітей з ЦП спостерігається значне зниження всіх швидкостей кровотоку в церебральних артеріях, дифузні зміни регуляторного характеру різного ступеня вираженості, за даними ЕЕГ, виявлено у 99,2 % дітей.

Для підвищення адаптаційних можливостей дітей з ЦП під час курсу реабілітації нами була використана методика НГТ, яка чинить імунокорегувальну та тренуючу дію на організм. Це імітування високогірних умов за парціальним тиском кисню в повітрі в умовах нормального атмосферного тиску [1, 6]. Як свідчать дані літератури, в результаті гіпоксичних тренувань включаються механізми адаптації і регуляції системи дихання та кровообігу, активується дихання та системний кровообіг, поліпшується мікроциркуляція, підвищується активність дихальних ферментів. Цю методику широко використовують для лікування хвороб органів дихання, серцево-судинної системи, вегетосудинних дисфункцій.

Під час динамічного спостереження в кінці курсу реабілітації реєстрували вірогідне зменшення виявів вегетативної дисфункції (у  $74 \pm 4,5$ ) % дітей основної групи та у  $50 \pm 11,2$  % — контрольної,  $p < 0,05$ ), астеничного синдрому (у  $40,4 \pm 6,5$ ) % дітей основної групи, тоді як у дітей контрольної групи ознаки втоми зберігаються), поліпшення функції дихання внаслідок нормалізації частоти та глибини дихання (у  $79,9 \pm 7,9$ ) % дітей основної групи та у  $16,7 \pm 10,8$  % — контрольної,  $p < 0,05$ ).

Наприкінці курсу реабілітації спостерігали нормалізацію показників КІГ: у дітей основної групи — у  $75,8 \pm 5,3$  % випадків, у дітей контрольної — у  $53,6 \pm 9,4$  % випадків ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення напруження регуляторних систем організму та підвищення адаптаційного потенціалу дитини. Ваготонія і симпатикотонія змінювалися ейтонією, що сприяло збільшенню кількості дітей з ейтонією в кінці курсу реабілітації: в основній групі — з  $21,2 \pm 5$  до  $57,6 \pm 6,1$  % ( $p < 0,05$ ), у контрольній — з  $21,4 \pm 7,8$  до  $42,9 \pm 9,4$  %.

У дітей основної групи із симпатикотонією зафіксували невірогідне зменшення частоти серцевих скорочень (з  $109,3 \pm 2,3$  до  $106,9 \pm 1,8$ ) за 1 хв), підвищення показника моди (з  $0,52 \pm 0,01$  до  $0,53 \pm 0,01$ ) та зменшення амплітуди моди ( $A_{Mo}$ ) (з

$42,1 \pm 1,9$  до  $40,3 \pm 1,7$ ) %, а також вірогідне зменшення ІН (з  $192,2 \pm 18,3$  до  $139,8 \pm 11,8$ ,  $p < 0,05$ ), відношення спектральних характеристик вегетативного тону LF/HF (з  $2,8 \pm 0,1$  до  $2,5 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ) та варіаційного розмаху (BP) (з  $0,25 \pm 0,01$  до  $0,31 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення напруження регуляторних систем організму та підвищення адаптаційного потенціалу дитини. У дітей контрольної групи реєстрували невірогідне збільшення величини  $A_{Mo}$  (з  $38,12 \pm 3,6$  до  $43,6 \pm 2,7$ ) %, ІН (з  $166,5 \pm 26,1$  до  $211,2 \pm 32$ ) та LF/HF (з  $2,7 \pm 0,2$  до  $3 \pm 0,2$ ), зменшення BP (з  $0,28 \pm 0,03$  до  $0,25 \pm 0,02$ ), що свідчить про ще більше напруження регуляторних механізмів у кінці курсу реабілітації та зниження рівня адаптації до фізичних навантажень. Зміни на КІГ у дітей контрольної групи клінічно супроводжувалися збільшенням загальної втомлюваності в кінці курсу реабілітації, порушенням поведінки дитини, зменшенням рівня резистентності до застудних захворювань. При порівнянні показників КІГ у кінці курсу реабілітації між двома групами виявлено вірогідну відмінність у величині BP ( $0,31 \pm 0,02$  та  $0,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,05$ ), ІН ( $139,8 \pm 11,8$  та  $211,2 \pm 32$  відповідно,  $p < 0,05$ ) та LF/HF ( $2,5 \pm 0,1$  та  $3 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про більше напруження регуляторних механізмів у дітей контрольної групи в кінці курсу реабілітації.

У всіх дітей з ваготонією та ейтонією спостерігали збільшення симпатичних впливів у кінці курсу реабілітації, оскільки саме симпатична нервова система забезпечує адаптацію організму до навколишнього середовища та поточних видів діяльності. В результаті навантажень, які дитина отримує під час курсу реабілітації, відбувається мобілізація регуляторних та адаптаційних систем організму з метою підтримки його нормальної життєдіяльності. Наростання симпатичних впливів супроводжується збільшенням частоти серцевих скорочень, зменшенням показника моди та BP, збільшенням величини  $A_{Mo}$ , підвищенням ІН та LF/HF.

За даними ТҚДГ судин головного мозку, відзначено поліпшення мозкового кровотоку внаслідок підвищення швидкісних показників у дітей основної групи, тоді як у дітей контрольної групи показники ТҚДГ майже не змінювалися: в лівій середній мозковій артерії (СМА) спостерігали підвищення  $V_s$  з  $95 \pm 5$  до  $112 \pm 5$  см/с ( $p < 0,05$ ) та  $V_m$  — з  $54 \pm 3$  до  $63 \pm 3$  см/с ( $p < 0,05$ ), в правій СМА — підвищення  $V_s$  з  $107 \pm 5$  до  $119 \pm 4$  см/с та  $V_m$  — з  $60 \pm 3$  до  $66 \pm 3$  см/с. У дітей контрольної групи суттєвих змін швидкісних показників гемодинаміки в СМА не спостерігали. У дітей основної групи частіше фіксували поліпшення рівня організації ЕЕГ ( $53,3 \pm 5,8$ ) % випадків проти  $27,6 \pm 8,3$  %,  $p < 0,05$ ) зі зменшенням поширення повільнохвильової активності (відповідно  $42,7 \pm 5,7$ ) і  $20,7 \pm 7,5$ ) % випадків,  $p < 0,05$ ) та поліпшенням ха-

Т а б л и ц я

Показники індексу успішності виконання рухових навиків у дітей з церебральним паралічем до та після лікування (M ± m)

РФРР	Основна група (n = 96)			Контрольна група (n = 32)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
I	91 ± 1	96,5 ± 0,6	< 0,05	87,8 ± 1,9	92,6 ± 1,7	> 0,05
II	78,4 ± 1,6	84,1 ± 1,8	< 0,05	82,4 ± 4,1	86,1 ± 3,9	> 0,05
III	57,8 ± 1,9	63,8 ± 2,2	< 0,05	51,6 ± 3,1	56 ± 3,2	> 0,05
IV	36,1 ± 3,1	45,4 ± 2,8	< 0,05	33,8 ± 4,4	38,8 ± 3,5	> 0,05
V	14,8 ± 1,4	23,3 ± 1,6	< 0,05	12,7 ± 1,9	20,3 ± 2,5	< 0,05

рактик альфа-ритму ( $42,7 \pm 5,7$ ) і ( $20,7 \pm 7,5$ ) % випадків,  $p < 0,05$ ).

Завдяки поліпшенню адаптаційних механізмів у дітей основної групи спостерігали підвищення ефективності реабілітаційних заходів, про що свідчило зниження м'язового тону, підвищення загальної рухової активності та формування нових рухових навиків. М'язовий тонус зменшився на ( $0,41 \pm 0,05$ ) бала, в контрольній групі — на ( $0,22 \pm 0,07$ ) бала ( $p < 0,05$ ), в ногах м'язовий тонус зменшився на ( $0,54 \pm 0,05$ ) і ( $0,41 \pm 0,09$ ) бала відповідно. Згідно з даними таблиці, мало місце вірогідне ( $p < 0,05$ ) збільшення індексу успішності виконання рухових навиків у дітей основної групи з усіма РФРР. У дітей контрольної групи з V РФРР спостерігали вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення індексу успішності виконання рухових навиків, невірогідне підвищення — у дітей з I—IV РФРР.

При порівнянні показників поліпшення виконання рухових навиків між двома клінічними групами в кінці курсу реабілітації більшу позитивну динаміку відзначено у дітей основної групи (рисунок). Вірогідну різницю виявлено між дітьми з II РФРР ( $5,7 \pm 0,5$ ) проти ( $3,7 \pm 0,6$ ) бала,  $p < 0,05$ ) та IV РФРР ( $9,4 \pm 1,1$ ) проти ( $5,0 \pm 1,1$ ) бала,  $p < 0,05$ ).

Під час дослідження впливу комплексної реабілітації з застосуванням НГТ виявлено значну позитивну динаміку ефективності психологічної та логопедичної корекції, яку проводили спеціалісти соціальної служби центру. Поліпшення психологічних функцій спостерігали у ( $86,8 \pm 3,9$ ) % дітей основної групи та у ( $69,2 \pm 9,1$ ) % — контрольної. У дітей основної групи частіше реєстрували поліпшення емоційного стану ( $47,4 \pm 5,7$ ) порівняно з ( $19,2 \pm 7,7$ ) %,  $p < 0,05$ ), що супроводжувалося поліпшенням настрою, формуванням кращого емоційного контакту з батьками, підвищенням пізнавальної активності та сприйняттям інструкцій на заняттях соціальної служби. Поліпшення поведінки (зменшення кількості протестів під час проходження лікувальних процедур, покращання уваги та підвищення заці-

кавленості під час занять у спеціалістів соціально-педагогічної служби) спостерігали у ( $81,3 \pm 6,9$ ) % дітей основної групи та у ( $66,7 \pm 13,6$ ) % — контрольної. Поліпшення емоційного стану і поведінки дитини може бути пов'язано також зі зменшенням виявів астеничного синдрому.

Після курсу реабілітації поліпшення мовленнєвої активності спостерігали у ( $62,1 \pm 9$ ) % дітей контрольної групи та у ( $81,3 \pm 4,5$ ) % — основної ( $p < 0,05$ ).

Ми також проводили катamnестичне обстеження протягом 9—12 міс серед дітей, які належать до групи тих, які часто хворіють і мають індекс резистентності 0,33 та вище. У дітей основної групи мало місце вірогідне зниження індексу резистентності з  $0,44 \pm 0,3$  до  $0,27 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), у дітей контрольної — з  $0,4 \pm 0,03$  до  $0,37 \pm 0,03$ . Батьки дітей відзначили, що діти менше хворіли, перебіг захворювання був легшим і менш тривалим, діти швидше одужували. При порівнянні результатів, отриманих в кінці лікування, зафіксували вірогідну різницю між показниками двох клінічних груп ( $p < 0,05$ ).

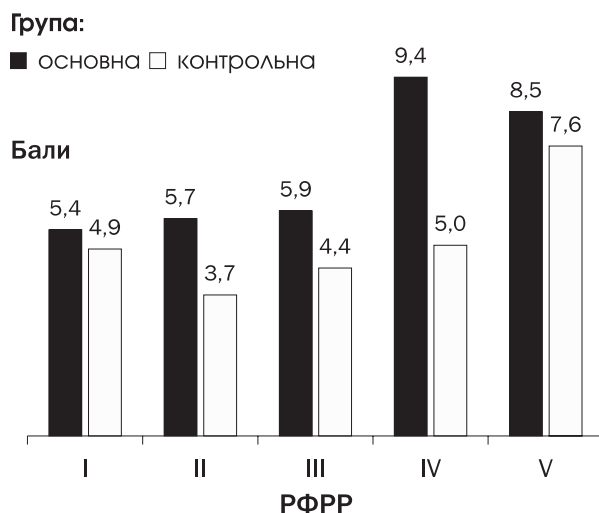


Рисунок. Показник поліпшення виконання рухових навиків у дітей з церебральним паралічем в основній та контрольній групах

## Висновки

Під впливом нормобаричної гіпокситерапії відбувається поліпшення адаптаційного потенціалу у дітей з ЦП, що підтверджується зниженням величини індексу резистентності, зменшенням виявів вегетативної дисфункції та астенічного синдрому, нормалізацією показників кардіоінтервалографії та збільшенням частки дітей з ейтонією з 21,2 до 57,6 %.

Комплексна реабілітація дітей з ЦП із застосуванням методики нормобаричної гіпокситерапії дає змогу поліпшити ефективність реабілітації, що підтверджується підвищенням величини індексу успіш-

ності виконання рухових навиків у дітей з I—III РФРР на 5,7 бала, у дітей з IV—V РФРР — на 8,9 бала.

Використання методики нормобаричної гіпокситерапії сприяє підвищенню ефективності психологічної та логопедичної корекції у дітей з ЦП. Після проходження курсу реабілітації з нормобаричною гіпокситерапією спостерігали поліпшення психоемоційного статусу у 47 % дітей.

Під впливом нормобаричної гіпокситерапії зафіксовано зниження рівня дезорганізації за даними ЕЕГ у 53 % дітей та поліпшення кровопостачання головного мозку внаслідок підвищення систолічної та діастолічної швидкості кровотоку.

## Література

1. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию.— К.: Изд-во Академии проблем гипоксии РФ, 2000.— 76 с.
2. Качмар О.О. Система класифікації великих моторних функцій у дітей із церебральним паралічем // Міжнар. неврол. журн.— 2008.— № 1 (17).— С. 90—94.
3. Качмар О.О. Статика та моторика у хворих на дитячий церебральний параліч та їх динаміка в результаті лікування: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харків, 1997.— 30 с.
4. Мартинюк В.Ю., Зінченко С.М. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи.— К., 2005.— 416 с.
5. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом.— М.: Закон и порядок, 2007.— 616 с.
6. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации.— Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001.— 400 с.
7. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum M. et al. Revised definition and classification of cerebral palsy // J. Developmental Med. Child. Neurol.— 2005.— Vol. 47, N 5.— P. 571—576.
8. Odding E., Roebroek M.E., Stam H.J. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors // Disabil Rehabil.— 2006.— Vol. 28, N 4.— P. 183—191.

О.В. НАЗАР

## Применение нормобарической гипокситерапии у детей с церебральным параличом

**Цель** — изучить влияние нормобарической гипокситерапии на адаптационный потенциал детей со спасательными вариантами церебрального паралича во время прохождения курса комплексной реабилитации.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клинично-инструментальное исследование 128 детей с церебральным параличом в возрасте от 1 года до 7 лет до и после курса реабилитации. Для оценки функционального двигательного состояния ребенка применяли систему классификации и шкалу больших моторных функций. В динамике оценивали показатели кардиоинтервалографии, электроэнцефалографии и транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга.

**Результаты.** Использование нормобарической гипокситерапии в комплексной реабилитации детей с церебральным параличом способствовало уменьшению проявлений вегетативной дисфункции и астенического синдрома, нормализации показателей кардиоинтервалографии, улучшению показателей мозговой гемодинамики. У детей, которые дополнительно получали курс нормобарической гипокситерапии, наблюдали увеличение темпов нарастания общей двигательной активности и формирования новых двигательных навыков по сравнению с детьми, которые получали только базисную терапию.

**Выводы.** Методика нормобарической гипокситерапии позволяет улучшить адаптационные возможности детей с церебральным параличом, что способствует повышению эффективности комплексной реабилитации.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, нормобарическая гипокситерапия, адаптационный потенциал.

O.V. NAZAR

## Application of the normobaric hypoxic therapy in children with cerebral palsy

**Objective** – to determine the effect of normobaric hypoxic therapy on the adaptive potential at children with the spastic variants of cerebral palsy.

**Methods and subjects.** The complex clinical instrumental examination was carried out in 128 children with cerebral palsy, aged from 1 to 7 years before and after the rehabilitation course. To assess the motor functional status of a child we used the scale and the gross motor function classification system. Among the instrumental methods the heart rate variability, electroencephalography and Doppler ultrasound of cerebral vessels were used.

**Results.** The application of normobaric hypoxic therapy in complex rehabilitation of children with cerebral palsy results in improvement of adaptive capacity, reduction of the manifestations of asthenovegetative syndrome, normalization of heart rate variability, improvement of EEG parameters and cerebral circulation at the end of the course of rehabilitation. In children who additionally received the course of normobaric hypoxic therapy, we observed the increase of the general motor activity and the formation of new motor skills compared with the children who received standard therapy.

**Conclusions.** The method of normobaric hypoxic therapy increases the adaptive capacities of children with cerebral palsy, conduces to improvement the efficiency of complex rehabilitation.

**Key words:** child's cerebral palsy, normobaric hypoxic therapy, adaptation potential.



В.І. ЦИМБАЛЮК, Ю.Я. ЯМІНСЬКИЙ

ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова  
АМН України», Київ

## Результати хірургічного лікування спастичності та невропатичного больового синдрому у хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку

**Мета** — поліпшити результати лікування невропатичного больового синдрому і спастичності у хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати лікування 26 хворих з невропатичним больовим синдромом та спастичністю на тлі наслідків травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку. Хворих з високою спастичністю було 12, з невропатичним больовим синдромом — 7, з поєднанням невропатичного больового синдрому та спастичності — 7. Оцінку результатів лікування проводили залежно від тяжкості травми і виду застосованого лікування.

**Результати.** У лікуванні больового синдрому епідуральна електростимуляція була ефективною у 77,8 % хворих, DREZ-томія шийного потовщення — в усіх хворих. У лікуванні спастичності електростимуляція була ефективною у 33,3 % хворих, DREZ-томія шийного потовщення — у 85,7 %, DREZ-томія поперекового потовщення — в усіх хворих.

**Висновки.** Диференційований підхід до вибору методу лікування спастичності та невропатичного больового синдрому у хворих з наслідками травматичного ушкодження спинного мозку дає змогу досягти доброго результату в більшості пацієнтів.

**Ключові слова:** травма спинного мозку, спастичність, больовий синдром.

У структурі травматичної хвороби спинного мозку, крім порушень рухів, чутливості, функції тазових органів і трофічних порушень, важливе місце належить невропатичному больовому синдрому та надлишковій спастичності. Невропатичний больовий синдром розвивається у 12—15 % хворих з наслідками спінальної травми, тяжкі вияви спастичності — у 15—18 %. Вони значно погіршують якість життя хворих. На сьогоднішній день існує низка консервативних та хірургічних методів лікування больового синдрому і спастичності. Хірургічному лікуванню підлягають лише хворі, в яких консервативне лікування виявилось неефективним. Усі протибольові операції можна розподілити на деструктивні та недеструктивні. До деструктивних втручань належать [4, 8, 11]: операція деструкції зони входження зад-

ніх корінців у спинний мозок (DREZ-томія), задня радикалотомія, симпатектомія, передня комісуральна мієлотомія, передньо-бокова хордотомія та цингулотомія. Вперше в клінічну практику деструктивні методи було впроваджено у 1889 р., коли Abbe і Bennett [9], з урахуванням робіт Magendie (який установив, що чутливі волокна входять у спинний мозок крізь задні корінці), незалежно один від одного виконали першу задню радикалотомію. В 1912 р. Martin вперше виконав спіноталамічну хордотомію [9]. В 1940 р. Leriche створив концепцію «хірургії болю» і впровадив у клінічну практику симпатектомію [8]. Того ж року Wertheimer запровадив операцію передньої комісуротомії [13].

Революційним для хірургії болю стало створення в 1965 р. Melzack і Wall «ворітної теорії» болю.

Більшість сучасних протибольових неструктивних операцій ґрунтуються саме на цій теорії. Автори довели, що електростимуляція задніх канатиків спинного мозку спричиняє активацію інгібіторних систем болю в задніх рогах спинного мозку та закриття больових «воріт» [2, 5]. Таким чином, запорукою хорошого результату при застосуванні епідуральної електростимуляції є збереження провідності задніх пучків спинного мозку.

Хірургічні методи лікування спастичності також розподіляють на деструктивні та недеструктивні [2, 3]. Деструктивні хірургічні втручання спрямовані на руйнування моторної або сенсорної частини дуги міотатичного рефлексу. На сьогоднішній день у клінічній практиці застосовують селективну або часткову (парціальну) невротомію, задню ризотомію та мікрохірургічну деструкцію зони входження задніх корінців у спинний мозок (DREZ-томію) [10]. До недеструктивних методів хірургічного лікування відносять імплантацію баклофенових pomp та епідуральну електростимуляцію зони шийного або поперекового потовщення спинного мозку [2]. Електростимуляційні методики ґрунтуються на анодальній стимуляції поперекового потовщення спинного мозку, що спричиняє гальмування «гіперактивних» мотонейронів спинного мозку.

Складність лікування больового синдрому та спастичності у хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку зумовлена тим, що часто спастичність і біль охоплюють практично все тіло, а більшість протибольових та протиспастичних операцій спрямовані на корекцію сегментарних порушень. У такій ситуації необхідно обрати правильний метод хірургічного лікування, а іноді — розробити цілу програму хірургічних втручань, що передбачає декілька операцій.

Ми провели аналіз результатів лікування тяжких форм спастичності та невропатичного больового синдрому у хворих з наслідками ушкодження шийних сегментів спинного мозку.

**Мета дослідження** — поліпшити результати лікування невропатичного больового синдрому і спастичності у хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку.

### Матеріали і методи

Наше дослідження ґрунтується на аналізі результатів хірургічного лікування 26 хворих з невропатичним больовим синдромом та вираженою спастичністю в пізній період травматичної хвороби спинного мозку, оперованих в клініці відновлювальної хірургії Інституту нейрохірургії у період з 2002 до 2009 р. включно. Серед хворих було 25 (96,1 %) чоловіків і 1 (3,9 %) жінка. Давність травми становила від 9 міс до 12 років.

Для оцінки болю використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) та цифрову рейтингову шкалу (NRS) [10, 11]. Хворий сам оцінював інтен-

сивність болю за 10-бальною шкалою. Залежно від інтенсивності виділяли такі градації болю: помірний — 1—3 бали, середній — 4—6 балів, сильний — 7—10 балів. Хірургічному лікуванню підлягали лише хворі з сильним болем.

Оцінку спастичності проводили за шкалою Ashworth [3]. Залежно від ступеня вираженості спастичність може бути корисною або шкідливою. Спастичність, тяжкість якої оцінено 1 балом, запобігає розвитку атрофії м'язів та дає змогу використовувати кінцівку як міцну опору при ходьбі. Спастичність у 3—4 бали унеможливує будь-які рухи в кінцівках і значно ускладнює догляд за хворим, а при значній тривалості захворювання — призводить до розвитку контрактур суглобів.

Показаннями до хірургічного лікування в нашому дослідженні були спастичність 3—4 бали та невропатичний больовий синдром з інтенсивністю болю понад 6 балів за шкалою ВАШ, резистентні до адекватного консервативного лікування.

Для лікування спастичності ми застосовували такі хірургічні методи: деструкція зони входження задніх корінців у спинний мозок (DREZ-томія) на рівні шийного потовщення — 8 хворих, DREZ-томія на поперековому рівні — 8, часткова невротомія — 3 (цей метод хірургічного лікування застосовували лише як доповнення до поперекової DREZ-томії), епідуральна електростимуляція шийного потовщення спинного мозку — 3 (застосовували лише у хворих, у яких висока спастичність поєднувалася з больовим синдромом). Для хірургічного лікування невропатичного больового синдрому застосовували епідуральну електростимуляцію спинного мозку — 9 хворих, DREZ-томію на рівні шийного потовщення спинного мозку — 6, симпатектомію — 3 (у всіх хворих симпатектомію проводили після неефективного застосування епідуральної електростимуляції).

Операцію DREZ-томії проводили із заднього доступу. Виконували ламінектомію C5-Th1 хребців. Тверду мозкову та арахноїдальну оболонки розсікали вздовж. Ідентифікацію корінців проводили за допомогою інтраопераційної електродіагностики. Задні корінці відводили дозад і медіально, що забезпечувало доступ до задньо-бокової щілини спинного мозку. Роз'єднували арахноїдальні спайки і проводили дисекцію корінцевих судин та артерії задньо-бокової щілини спинного мозку. Виділену артерію злегка зміщували медіально, що забезпечувало доступ до DREZ. Тонкі піальні судини, які перетинають задньо-бокову щілину спинного мозку, коагулювали. Після цього пересікали зону входження задніх корінців C5—Th1 хребців у спинний мозок під кутом 45° у напрямку до центрального спинномозкового каналу на глибину 2—3 мм. Краї мієлотомної рани коагулювали в режимі мікрокоагуляції. Після досягнення повного гемостазу герметизували тверду мозкову оболонку та післяопераційну рану.

Операцію встановлення електродів для електростимуляції проводили з виконанням ламінектомії або з міждужкового доступу. Електроди встановлювали на 1—2 сегменти краніальніше від місця ушкодження спинного мозку (за даними неврологічного дослідження до операції та інтраопераційної електродіагностики під час операції) в проекції задніх стовпів спинного мозку. Електростимуляцію спинного мозку проводили в повздовжньому напрямку.

Для електростимуляції спинного мозку застосовували радіочастотний електростимулятор, що складається з двох частин: електродів з прийомною антеною, які імплантують в тіло хворого під час операції, та власне електростимулятора, з допомогою якого проводять стимуляцію в післяопераційний період. Ми використовували прилад, створений спільно співробітниками Інституту нейрохірургії та інженерами наукової лабораторії Київського заводу «Квазар-мікро». Електростимуляцію проводили змінним струмом частотою 25 Гц, при напрузі 13 Вт та силі струму 20 мА.

Симплектомію виконано 3 хворим з вираженим симпатичним компонентом больового синдрому. Для верифікації симпатичного характеру болю проводили новокаїнові блокади відповідних симпатичних гангліїв. Усім хворим виконали резекцію верхніх грудних гангліїв. Операцію здійснювали з міжлопаткового доступу. Проводили резекцію поперекових відростків Th1—Th3 хребців, головок і проксимальних частин 1—3 ребер. Парієтальну плевру відсепарували і відводили латерально. При цьому на передньо-боковій поверхні хребців у паравертебральній жировій клітковині виявляли верхні грудні ганглії і симпатичний стовбур. Якомога вище і нижче за ганглії пересікали симпатичний стовбур. Потім пересікали комунікантні гілки і видаляли симпатичні ганглії з частиною стовбура одним блоком.

Для оцінки результатів лікування використовували ВАШ, шкали NRS, Ashworth та електрофізіологічну діагностику (визначення Н-рефлексу). Н-рефлекс є еквівалентом ахіллового рефлексу і спричиняється підпороговою стимуляцією великогомілкового нерва в підколінній ямці [1]. За величиною амплітуди Н-рефлексу та її співвідношенням з амплітудою М-відповіді з камбалоподібного м'яза можна судити про ступінь розгальмування мотонейронів поперекового потовщення.

літудою М-відповіді з камбалоподібного м'яза можна судити про ступінь розгальмування мотонейронів поперекового потовщення.

### Результати та обговорення

Хворих з високою спастичністю було 12 (46,2 %), з невропатичним больовим синдромом — 7 (26,9 %), з поєднанням невропатичного больового синдрому та спастичності — 7 (26,9 %) хворих. Результати лікування оцінювали на 7-му добу та через рік після операції.

За рівнем ушкодження спинного мозку хворі розподілися таким чином: з наслідками травми С5 хребця — 15 (57,7 %) хворих, С6 хребця — 8 (30,8 %), С7 хребця — 3 (11,5 %) хворих.

За шкалою Frankel [2] хворі розподілилися таким чином (табл. 1): А — повна відсутність рухів і чутливості від рівня ушкодження (8 хворих); В — повна відсутність рухів від рівня ушкодження при частково збереженій чутливості (11); С — збереження рухів і чутливості нижче за рівень ушкодження, але сила м'язів не перевищує 3 балів (7). Хворих груп D та E в нашому дослідженні не було.

Результати лікування больового синдрому оцінювали залежно від типу поширення болю, тяжкості травми спинного мозку та виду проведених хірургічних втручань (табл. 2). Результати оцінювали як відмінні, якщо після операції біль зменшувався більш ніж на 75 %, як добрі — на 50—75 %, як задовільні — на 35—50 % та як погані — менш ніж на 35 %.

Одним із чинників, який впливав на вибір методу хірургічного лікування, був характер поширення болю. Результати лікування невропатичних больових синдромів залежно від типу поширення болю наведено в табл. 3. Сегментарне поширення болю мало місце у 4 хворих. 3 хворим із симпатичним характером болю проведено імплантацію електростимулювальної системи епідурально з наступною електростимуляцією спинного мозку. У жодного з них ми не отримали задовільного результату. Всім цим хворим у період з 6 до 9 міс після операції імплантації електродів проведено верхньогрудну симплектомію, що дало змогу досягти відмінного результату в усіх випадках. Одному хворому проведено DREZ-томію шийного потовщення спинного

Т а б л и ц я 1  
Розподіл хворих за шкалою Frankel

Група хворих	Клінічні вияви (за винятком рухових, сенсорних порушень та порушень функції тазових органів)			Усього
	Больовий синдром	Висока спастичність	Біль та спастичність	
Frankel A	1	2	5	8
Frankel B	4	6	1	11
Frankel C	2	4	1	7
Усього	7	12	7	26

Т а б л и ц я 2

## Розподіл хворих за видами втручань

Вид хірургічного втручання	Клінічні вияви (за винятком рухових, сенсорних порушень та порушень функції тазових органів)			Усього
	Больовий синдром	Висока спастичність	Біль та спастичність	
Електростимуляція шийного потовщення	6	—	3	9
DREZ-томія на рівні шийного потовщення	1	3	5 (1)	9 (1)
DREZ-томія на рівні поперекового потовщення	—	8	—	8
Симпатекомія	3 (3)	—	—	3 (3)
Невротомія	—	3*	—	3*

В дужках наведено кількість операцій, проведених повторно.

\* Невротомію застосовували лише як доповнення до операції поперекової DREZ-томії.

Т а б л и ц я 3

## Результати лікування невропатичного больового синдрому залежно від типу поширення болю

Метод лікування	Сегментарний (n = 4)				Дифузний (n = 10)				Усього
	Зменшення болю, %								
	> 75	50—75	35—50	< 35	> 75	50—75	35—50	< 35	
Електростимуляція шийного потовщення	—	—	—	3	1	2	1	2	9
DREZ-томія на рівні шийного потовщення	—	1	—	—	2	3 (1)	—	—	6 (1)
Симпатекомія	3 (3)	—	—	—	—	—	—	—	3 (3)
Усього	3 (3)	1	—	3	3	5 (1)	1	2	18 (4)

мозку. У цього хворого больовий синдром регресував на 65 % за шкалою NRS.

У 10 хворих біль мав дифузне поширення, тобто охоплював усі сегменти спинного мозку дистальніше від місця ушкодження. У цих хворих ми віддавали перевагу електростимуляційним методикам, оскільки необхідно було б проводити DREZ-томію на рівні шийних, грудних та поперекових сегментів спинного мозку. У 6 хворих ми застосували метод епідуральної електростимуляції спинного мозку. У 1 хворого результат електростимуляції був відмінним: біль зменшився на 80 %, у 2 — добрим, у 1 — задовільним і у 2 хворих — поганим. Одному з хво-

рих з поганим результатом епідуральної електростимуляції через 8 міс після імплантації електродів проведено шийну DREZ-томію з добрим результатом. 4 хворим з дифузним поширенням болю виконано шийну DREZ-томію. У 2 з них отримано відмінний, ще у 2 — добрий результат.

Тяжкість травми спинного мозку була одним із чинників, який урахували при виборі методу хірургічного лікування больового синдрому. В групі Frankel A метод епідуральної електростимуляції застосовано у 3 хворих (табл. 4), і у всіх цих випадках лікування больового синдрому виявилось не ефективним. 2 хворим з вираженим симпатичним

Т а б л и ц я 4

## Результати лікування невропатичного больового синдрому залежно від тяжкості травми спинного мозку

Метод лікування	Frankel A (n = 6)				Frankel B (n = 5)				Frankel C (n = 3)			
	Зменшення болю, %											
	> 75	50—75	35—50	< 35	> 75	50—75	35—50	< 35	> 75	50—75	35—50	< 35
Електростимуляція шийного потовщення	—	—	—	3	—	1	1	2	1	1	—	—
DREZ-томія на рівні шийного потовщення	2	1	—	—	—	2 (1)	—	—	1	—	—	—
Симпатекомія	2 (2)	—	—	—	1 (1)	—	—	—	—	—	—	—
Усього	4 (2)	1	—	—	1 (1)	2 (1)	1	2	2	1	—	—

компонентом болю проведено повторні операції — симпатектомії та отримано відмінний результат. З хворим групи Frankel A проведено DREZ-томію шийного потовщення спинного мозку, що дало відмінний результат у 2 хворих і добрий — у 1.

В групі Frankel B метод епідуральної електростимуляції нами застосовано у 4 хворих з метою корекції невропатичного болювого синдрому. Лише у одного хворого отримано добрий результат, ще у 1 — задовільний і у 2 хворих — поганий. Двом хворим з поганими результатами електростимуляції проведено повторні операції: одному — симпатектомію з відмінним результатом, другому — шийну DREZ-томію, що дало змогу знизити інтенсивність болю на 65 %.

У групі Frankel C епідуральну електростимуляцію для корекції болювого синдрому застосували у 2 хворих з відмінним та добрим результатом. Ще 1 хворому проведено шийну DREZ-томію з відмінним результатом.

Таким чином, ефективність епідуральної електростимуляції для лікування невропатичного болювого синдрому прямо пропорційно залежала від тяжкості травми спинного мозку, а саме від збереження шляхів пропріоцептивної чутливості [2]. За даними нашого дослідження, електростимуляція виявилася неефективною для корекції болю в усіх хворих групи Frankel A і у 50 % хворих групи Frankel B. Застосування методу DREZ-томії на рівні шийного потовщення спинного мозку дало добрий результат для корекції як сегментарного, так і дифузного болювого синдрому в усіх хворих. Цей метод лікування ми застосували у 4 хворих, в яких дифузний болювий синдром супроводжувався високою спастичністю м'язів верхніх та нижніх кінцівок. У всіх випадках ми отримали добрий результат як щодо корекції болю, так і щодо зниження спастичності у верхніх і нижніх кінцівках. Імовірно, деструкція зони входження задніх корінців на рівні шийного потовщення спинного мозку призводить до руйнування таргетної зони, що є джерелом формування та поширення патологічних імпульсів.

Результати лікування спастичності оцінювали залежно від виду проведеного хірургічного втручання (табл. 5). DREZ-томію на рівні шийного потовщення виконано 8 хворим. У 4 з них, окрім ви-

сокої спастичності м'язів верхніх і нижніх кінцівок, мав місце невропатичний болювий синдром. Зниження спастичності м'язів верхніх кінцівок на 2—3 бали вдалося досягти у 7 (87,5 %) хворих, м'язів нижніх кінцівок — у 5. У 2 хворих спастичність у нижніх кінцівках знизилася на 1 бал і становила через 1 рік після операції 2 бали за шкалою Ashworth. DREZ-томію на рівні поперекового потовщення виконано 8 хворим з ушкодженням нижньошийних сегментів спинного мозку, в яких переважала спастичність у м'язах нижніх кінцівок та передньої черевної стінки. Зниження спастичності м'язів нижніх кінцівок та передньої черевної стінки на 2—3 бали ми досягли в усіх пацієнтів. У 3 хворих із спастичною кистю проведено часткову невротомію серединного нерва з добрим результатом. Епідуральна електростимуляція ділянки шийного потовщення спинного мозку у хворих з високою спастичністю і невропатичним болювим синдромом дала змогу на 1 бал знизити спастичність у верхніх кінцівках лише у 1 хворого з 3.

У хворих з наслідками ушкодження нижньошийних сегментів спинного мозку для лікування спастичності ми застосовували поперекову DREZ-томію, яку у 3 хворих зі «спастичною кистю» доповнювали частковою невротомією серединних нервів. Вибір методу поперекової DREZ-томії був зумовлений бажанням усунути надлишковий тонус м'язів нижніх кінцівок для корекції патологічних установок кінцівок та поліпшення здатності хворого до обслуговування та самообслуговування. В усіх випадках нам вдалося досягти доброго результату щодо корекції спастичності як нижніх кінцівок, так і м'язів черевного преса.

У хворих з наслідками ушкодження верхньошийних сегментів спинного мозку для корекції спастичності ми застосовували шийну DREZ-томію. Немає нічого дивного в тому, що цей метод є ефективним для лікування спастичності м'язів верхніх кінцівок. Адже саме на цьому рівні розривається дуга міотатичного рефлексу. В нашому дослідженні в усіх хворих ми отримали також зниження надлишкового тону м'язів нижніх кінцівок на 1—2 бали за шкалою Ashworth. Для вивчення цього феномену необхідні спеціальні експериментальні дослідження.

Т а б л и ц я 5

## Результати лікування спастичності залежно від виду проведеного хірургічного втручання

Метод хірургічного лікування	Зниження спастичності (за шкалою Ashworth)			
	1 бал	2 бали	3 бали	Без змін
Електростимуляція шийного потовщення	1	—	—	2
Шийна DREZ-томія	1	6	1	—
Поперекова DREZ-томія	—	6	2	—
Невротомія	—	—	3 (3)*	—
Усього	2	12	6 (3)	2

\* Невротомію застосовували лише як доповнення до операції поперекової DREZ-томії.

Результати електрофізіологічних досліджень корелювали з клінічними даними. Амплітуда Н-рефлексу у хворих з високою спастичністю становила в середньому ( $14,23 \pm 0,78$ ) мВ, що перевищувало величину цього показника в нормі ( $(2,4 \pm 0,2)$  мВ) майже в 6 разів. Після шийної DREZ-томії на 7-му добу показник амплітуди Н-рефлексу становив у середньому ( $6,4 \pm 0,7$ ) мВ, а через рік після операції — ( $6,9 \pm 0,6$ ) мВ, після поперекової DREZ-томії — відповідно ( $2,6 \pm 0,3$ ) і ( $4,2 \pm 0,4$ ) мВ. При застосуванні епідуральної електростимуляції шийного потовщення зміни показника Н-рефлексу ми виявили лише у одного хворого: на 7-му добу — 10,2 мВ, а через рік після операції — 7,1 мВ.

Як свідчать результати нашого дослідження, лікування невропатичного болю та спастичності у хворих з наслідками травматичного ушкодження шийних сегментів спинного мозку потребує індиві-

дуального підходу. Чинники, що впливають на вибір методу хірургічного лікування, — рівень травми спинного мозку, тяжкість травми (наявність чи відсутність глибоких видів чутливості), характер поширення болю, тяжкість спастичності в м'язах верхніх та нижніх кінцівок.

### Висновки

Епідуральна електростимуляція спинного мозку є ефективним методом корекції больового синдрому у хворих із збереженою пропріоцептивною чутливістю.

У хворих з невропатичним больовим синдромом та патологічною спастичністю м'язів верхніх і нижніх кінцівок операцією вибору є шийна DREZ-томія.

У хворих з невропатичним больовим синдромом та патологічною спастичністю м'язів нижніх кінцівок і черевного преса операцією вибору є поперекова DREZ-томія.

### Література

1. Нурсева Н.М., Яфарова Г.Г., Балтина Т.В. Возбудимость спинальных мотонейронов после травмы позвоночника и спинного мозга // Неврол. вестн.— 2009.— Т. 51.— С. 38—43.
2. Цимбалюк В.І., Ямінський Ю.Я. Реконструктивно-відновна хірургія спинного мозку.— К.: Авіцена, 2009.
3. Adams M.M., Hicks A.L. Spasticity after spinal cord injury // Spinal Cord.— 2005.— Vol. 43.— P. 577—586.
4. Cetas J.S., Saedy T., Burchiel K.J. Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review // Neurosurg.— 2008.— Vol. 109.— P. 389—404.
5. Coffey R.J., Lozano A.M. Neurostimulation for chronic noncancer pain: an evaluation of the clinical evidence and recommendations for future trial designs // J. Neurosurg.— 2006.— Vol. 105.— P. 175—189.
6. Doleys D.M., Klapow J.C., Hammer M. Psychological evaluation in spinal cord stimulation // Pain Review.— 1997.— Vol. 4.— P. 189—204.
7. Doleys D.M. Psychological factors in spinal cord stimulation therapy: brief review and discussion // Neurosurg. Focus.— 2006.— Vol. 21.— E 1.
8. Leriche R. De la traitement de la douleur dans les cancers abdominaux et pelviens inoperables ou recidives // Gaz. Hop. Civils. Milit.— 1936.— P. 109—117.
9. Sindou M., Jeanmonod D., Mertens P. Ablative neurosurgical procedures for the treatment of chronic pain // Neurophysiol. Clin.— 1990.— Vol. 20.— P. 399—423.
10. Sindou M., Jeanmonod D. Microsurgical DREZ-tomy for the treatment of spasticity and pain in the lower limbs // Neurosurgery.— 1989.— Vol. 24.— P. 655—670.
11. Sindou M., Mertens P., Kavel Y. Neurochirurgie de la douleur // Encyclopedie Medico-Chirurgical.— 1996.— Vol. 17.— P. 700—710.
12. Spooner J., Yu H., Kao C. et al. Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury // J Neurosurg.— 2007.— Vol. 107.— P. 169—172.
13. Van Roost D., Gybels J. Myelotomies for chronic pain // Acta Neurochir. Suppl. (Wien).— 1989.— Vol. 46.— P. 69—72.

В.І. ЦЫМБАЛЮК, Ю.Я. ЯМИНСКИЙ

## Результаты хирургического лечения спастичности и невропатического болевого синдрома у больных с последствиями травматического повреждения шейных сегментов спинного мозга

**Цель** — улучшить результаты лечения невропатического болевого синдрома и спастичности у больных с последствиями травматического повреждения шейных сегментов спинного мозга.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 26 больных с невропатическим болевым синдромом и спастичностью на фоне последствий травматического повреждения шейных сегментов спинного мозга. Больных с высокой спастичностью было 12, с невропатическим болевым синдромом — 7, с сочетанием невропатического болевого синдрома и спастичности — 7. Оценку результатов лечения проводили в зависимости от тяжести травмы и вида проведенного лечения.

**Результаты.** В лечении болевого синдрома эпидуральная электростимуляция была эффективной у 77,8 % больных, DREZ-томия шейного утолщения — у всех больных. В лечении спастичности электростимуляция была эффективной у 33,3 % больных, DREZ-томия шейного утолщения — у 85,7 %, DREZ-томия поясничного утолщения — у всех больных.

**Выводы.** Дифференцированный подход к выбору метода лечения спастичности и невропатического болевого синдрома у больных с последствиями травматического повреждения шейных сегментов спинного мозга позволяет добиться хорошего результата у большинства пациентов.

**Ключевые слова:** травма спинного мозга, спастичность, болевой синдром.

V.I. TSYMBALIUK, Yu.Ya. YAMINSKY

## **Surgical treatment of spasticity and neuropathic pain syndrome in patients with consequences of cervical spine injury**

**Objective** – to improve the results of surgical treatment of spasticity and neuropathic pain syndrome in patients with consequences of cervical spine injury. Treatment of spasticity and neuropathic pain syndrome in patients with consequences of cervical spine injury is complex due to wide distribution of pain and spasticity and because of the majority of surgical techniques are aimed on resolving segmental dysfunctions.

**Methods and subjects.** Outcomes of surgical treatment of 26 patients suffering from neuropathic pain syndrome and spasticity due to cervical spine injury are presented. Of these 26 patients 7 suffered from pain, 12 – from spasticity and 7 patients had combination of spasticity and pain. Results of surgeries were graded depending on trauma severity and type of surgical intervention performed.

**Results.** Epidural stimulation for neuropathic pain treatment was effective in 77.8 % of patients, cervical DREZ-tomy – in all patients; and as treatment modality for spasticity stimulation was effective in 33.3 %, cervical DREZ-tomy – 85.7 %, lumbar DREZ-tomy – in all patients.

**Conclusions.** Differential approach in choosing appropriate surgical technique for treatment of patients with consequences of cervical spine injury allows to achieve good recovery in a majority of patients.

**Key words:** spinal cord injury, spasticity, pain syndrome.



В.С. ГОЙДЫК<sup>1</sup>, Н.А. ГУМЕНЮК<sup>2</sup>, А.И. ГОЖЕНКО<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Одесский областной центр  
по профилактике и борьбе со СПИДом

<sup>2</sup>Одесская городская клиническая больница № 11

<sup>3</sup>ГП «Украинский научно-исследовательский  
институт медицины транспорта», Одесса

## Токсоплазмозный энцефалит у ВИЧ-инфицированных пациентов в неврологической практике

**Цель** — выявить клинические особенности церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией и разработать предложения по расширению тактики этиотропного лечения и вторичной профилактики.

**Материалы и методы.** Проанализированы 36 случаев токсоплазмозного энцефалита у ВИЧ-инфицированных больных, проходивших стационарное лечение на базе Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

**Результаты.** Установлено, что данная этиология энцефалита часто является первичным СПИД-индикаторным заболеванием, хорошо диагностируется на современном лабораторном и рентгенооборудовании, в целом имеет благоприятный витальный прогноз.

**Выводы.** Токсоплазмоз является наиболее распространенной паразитарной оппортунистической инфекцией центральной нервной системы у больных СПИДом. Знания клинической картины и факторов риска являются важными для своевременной диагностики и лечения церебрального токсоплазмоза у этой категории больных. МРТ-исследование головного мозга как наиболее ранний метод нейровизуализации патологического процесса является высокоинформативным.

**Ключевые слова:** СПИД, церебральный токсоплазмоз, диагностика, лечение.

Токсоплазмоз — широко распространенный зоонозный протозооз, характеризующийся тесной связью между формами проявления инфекционного процесса и состоянием иммунной системы человека с развитием при определенных условиях инвалидизирующих и летальных форм болезни.

Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* был открыт французскими учеными Ch. Nicolle и L. Manseaux в 1908 г. С тех пор изучены морфология возбудителя, его антигенная структура, жизненный цикл, отдельные звенья патогенеза, описаны клинические формы заболевания, разработаны и внедрены методы лечения [3—5].

Данная инфекция встречается на всех материках, в странах с различными климатогеографическими условиями, характеризуется чрезвычайно широкой распространенностью (общее количество носителей превышает 1,5 млрд человек), заболеваемость на разных территориях составляет от 14 до 80 %, в среднем — не менее 45 % [9].

Характерной особенностью патогенеза заболевания у человека является уникальная способность токсоплазм размножаться во многих клетках организма хозяина, в том числе в цитоплазме клеток ретикулоэндотелиальной системы, лейкоцитов, с особой тропностью к клеткам центральной нервной системы (ЦНС). Токсоплазмы выявляют в ЦНС, миокарде, скелетных мышцах, тканях глаза, печени, селезенке, где формируются псевдоцисты, сохраняющиеся в течение многих десятилетий. В органах, где размножаются токсоплазмы, образуются очаги некрозов, гранулемы (альтеративно-продуктивное воспаление), что сопровождается нарушением функции этих органов [1]. Считается, что для полной антипаразитарной защиты необходима согласованная работа как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Формирование нестерильного иммунитета обуславливает бессимптомное течение у большинства инфицированных лиц, предотвращает размножение токсоплазм в

тканях и реактивацию процесса, а также предохраняет от нового заражения даже высоковирулентными штаммами токсоплазм. У иммунокомпетентных лиц первичная инфекция, как правило, протекает бессимптомно, но скрытая инфекция может сохраняться в течение всей жизни хозяина. При ослаблении защитных сил организма и снижении напряженности иммунитета может наступить обострение заболевания (переход латентной формы в манифестную), иногда — спустя длительное время (до 10—20 лет) после инфицирования. Таким образом, эта болезнь как инфекция актуальна и является серьезной проблемой для определенных контингентов людей: беременных, новорожденных (при внутриутробном инфицировании), пациентов с Т-клеточным дефицитом, онкогематологическими заболеваниями, доноров и реципиентов органов и тканей, иммуноскомпрометированных лиц, в том числе ВИЧ-инфицированных, а также лиц, получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессивную терапию [3].

При отсутствии иммунодефицита церебральный токсоплазмоз встречается исключительно редко, в литературе описаны лишь единичные случаи [7].

Клинические проявления острого токсоплазмоза либо его обострения при носительстве на фоне иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, в основном обусловлены поражением ЦНС [2]. Токсоплазмоз является наиболее распространенной паразитарной оппортунистической инфекцией ЦНС у больных СПИДом, за исключением больных, получающих соответствующую профилактику [9].

Считается, что у ВИЧ-инфицированных более 95 % случаев токсоплазмозного энцефалита (ТЭ) обусловлены именно реактивацией латентной инфекции. При этом энцефалит, как правило, развивается при уменьшении количества лимфоцитов CD4 ниже 100 в 1 мкл. Без лечения болезнь может быстро закончиться смертью, поэтому своевременная диагностика и терапия имеют большое значение. Внедрение профилактики токсоплазмоза и высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) позволило снизить частоту появления ТЭ, как и других оппортунистических инфекций. По данным разных авторов, уровень смерти от токсоплазмоза головного мозга составляет от 4,1 % до 8,2 % от всех летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией [8].

Благодаря внедрению молекулярно-биологических методов диагностики и методов инструментальной нейровизуализации [6] в последние годы частота диагностики рассматриваемой патологии увеличилась. Вместе с тем следует признать пока еще недостаточным опыт инфекционистов и врачей смежных специальностей относительно особенностей клинического течения, стандартов дифференциальной диагностики, а также тактики лечения ТЭ. Актуальность изучения токсоплазмозной

нейроинфекции обусловлена, прежде всего, тяжестью течения заболевания, высокой летальностью и вероятностью формирования тяжелых инвалидизирующих психических, неврологических резидуальных последствий и связанным с этим значительным экономическим ущербом.

**Цель исследования** — выявить клинические особенности церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией и разработать предложения по расширению тактики этиотропного лечения и вторичной профилактики.

### Материалы и методы

В период с 2006 по 2009 г. наблюдали 142 больных ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в стационарном отделении Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, с поражением ЦНС III—IVB стадии, из которых у 36 (25,4 %) установлен диагноз ТЭ.

Изучены клинические проявления заболевания и результаты лабораторно-инструментальных исследований для определения наиболее значимых показателей для диагностики ТЭ. Больным проводили компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Антитела класса IgG к *T. gondii* в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Из 36 больных ТЭ на фоне ВИЧ-инфекции выпиты 31 (86 %), умерли 5 (14 %) больных.

Мужчин — 21 (58,3 %), средний возраст — 37,5 года; женщин — 15 (41,7 %), средний возраст — 35,2 года. Путь передачи: половой — у 22 (61 %), парентеральный — у 14 (39 %) больных. В возрасте 20—29 лет было 4 (11 %), 30—39 лет — 23 (64 %), 40—49 лет — 9 (25 %) человек.

### Результаты и обсуждение

ТЭ был первым СПИД-индикаторным заболеванием в 8 (22,2 % в группе ТЭ и 5,6 % от всей изучаемой выборки) случаях. У 2 (5,5 % от всей группы больных ТЭ) больных первым симптомом был генерализованный эпилептический приступ. В 2 (5,5 %) случаях инфекция рецидивировала через 6 и 8 мес в связи с самостоятельным прекращением приема средств вторичной профилактики.

Сроки от первых симптомов заболевания ТЭ до госпитализации составляли от 10 дней до 6 мес и более; в среднем у мужчин — 1,86 мес, у женщин — 2,1 мес.

У всех больных ТЭ заболевание характеризовалось постепенным ухудшением самочувствия, непостоянным субфебрилитетом, общей слабостью, головной болью. Больных госпитализировали с неврологическим дефицитом различной степени выраженности. Все больные поступили в стационар с признаками отека и набухания головного мозга, а также с умеренными и выраженными симптомами интоксикации. У 9 (25 %) больных от-

мечено нарушение сознания по типу оглушения, остальные были в ясном сознании. Состояние при поступлении расценено как средней тяжести у 20 (56 %), как тяжелое — у 16 (44 %) пациентов.

Менингеальные рефлексы были отрицательными у 75 % (у 15 выписанных и 2 умерших), умеренно положительные менингеальные симптомы отмечены у 25 % (у 6 выписанных менингеальный симптомокомплекс регрессировал на фоне комплексного специфического лечения в течение 5 дней и 3 умерших) больных.

Характерный симптом, который может навести на мысль о церебральном токсоплазмозе, — головная боль на фоне лихорадки или субфебрильной температуры — выявлен у 100 % больных.

Очаговые неврологические нарушения зависели от локализации очагов и включали: парезы и параличи черепных нервов, двигательные расстройства, нарушение координации движений, выпадение полей зрения, афазию, интеллектуально-мнестические нарушения, выпадение чувствительности.

У 4 (11 %) пациентов первым и поначалу единственным проявлением инфекции был эпилептический припадок. Эписиндром проявлялся генерализованными эпилептическими приступами разной частоты и регрессировал в процессе лечения у всех пациентов.

В 5 случаях проведена диагностическая люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости. Во всех случаях выявленные изменения были незначительными: цитоз не превышал 16 клеток в 1 мкл при повышении содержания белка до 1,8 г/л.

При исследовании иммунитета IgG к *Toxoplasma gondii* обнаружены у всех пациентов, их уровень превышал норму в 1,7—21 раз (в среднем — в 12,68 раза): у мужчин — в среднем в 11 раз, у женщин — в 16 раз.

Степень реакции иммунитета в зависимости от количества CD4-лимфоцитов представлена в таблице.

Данные таблицы свидетельствуют об отсутствии клинически значимой закономерности превышения нормы уровня IgG к *Toxoplasma gondii* от количества CD4-лимфоцитов.

С учетом явных проявлений очагового поражения головного мозга всем больным выполняли МРТ и КТ головного мозга. По результатам КТ (МРТ)-исследований у всех больных выявлены признаки ло-

кального (очагового) повреждения серого и белого вещества. У 16 (44 %) больных визуализировался 1 очаг зоны повышенной плотности, кольцевидно накапливающийся контраст, часто с зоной отека (рис. 1). У остальных пациентов обнаружено многоочаговое поражение ткани мозга (рис. 2).

Комплексное лечение включало препараты метаболической и нейровегетативной защиты мозга, седативные средства в лечебных дозах.

Специфическое лечение проводили по схеме, рекомендованной ВОЗ, согласно протоколу лечения оппортунистических инфекций: пириметамин в дозе 200 мг однократно (ударная доза) внутрь, затем в дозе 25 мг или 50 мг 2—3 раза в сутки, сульфадiazин в дозе 1 г 4 раза в сутки внутрь, кальция фолиат в дозе 30 мг 1 раз в сутки внутримышечно (или фолиевая кислота в дозе 15 мг 2 раза в сутки). Данную схему применили у 15 выписанных пациентов.

Средний срок пребывания в стационаре составил 85 дней.

В связи с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний (пневмония, туберкулез, пиелонефрит и др.) назначали противомикробные препараты. Так, схема лечения 21 пациента (в том числе 5 умерших) была дополнена одним из следующих препаратов: клиндамицин в дозе 600 мг внутривенно или внутрь 4 раза в сутки, или азитромицин в дозе 1200 мг внутрь 1 раз в сутки, или кларитро-

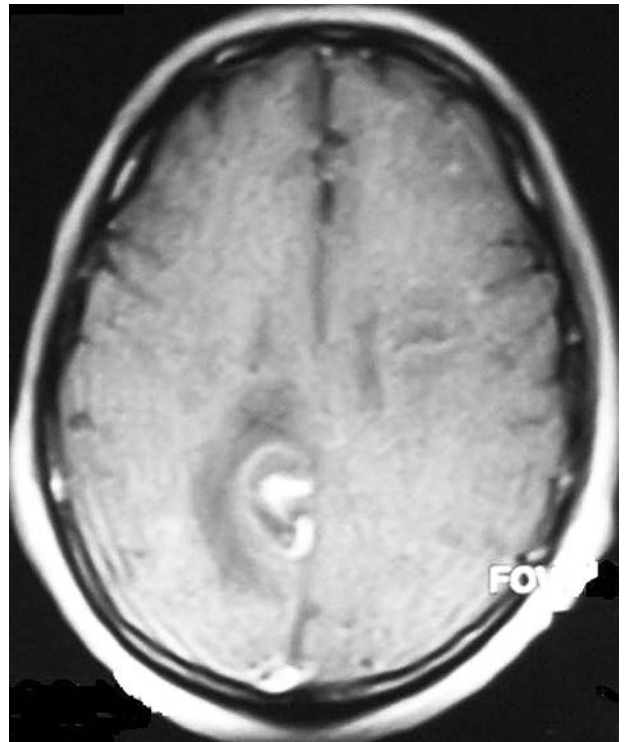
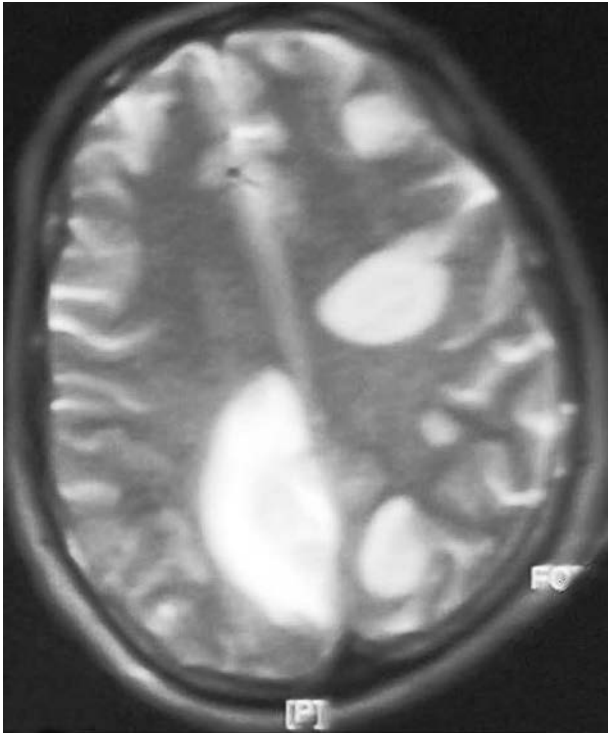


Рис. 1. МРТ головного мозга: в подкорковых структурах определяется очаговое поражение ткани мозга размером 2 × 3 см, кольцевидно накапливающееся контрастное вещество, с зоной перифокального отека

Т а б л и ц а

Некоторые показатели иммунитета у больных ТЭ

Количество CD4-лимфоцитов	Количество больных	Кратность превышения нормы уровня IgG
Менее 50 кл/мл	17	13,74
51—100 кл/мл	6	13,80
101—200 кл/мл	7	12,50
Более 200 кл/мл	6	15,00



**Рис. 2.** МРТ головного мозгу: с обеих сторон в лобных, височных, теменных и затылочных долях, а также на границе белого и серого вещества визуализируются однотипные, множественные гиперинтенсивные, с неоднородной структурой очаговые поражения головного мозга диаметром от 1 до 5 см

мицин в дозе 1 г внутрь 2 раза в сутки. Сроки лечения 16 выписанных пациентов из этой группы (получавших дополнительный противомикробный препарат) в среднем составили 70 дней.

Наш клинический опыт показывает, что расширенная схема лечения ТЭ значительно увеличила скорость регресса основных клинических симптомов и сократила койко-день на 15 дней.

Длительность курса интенсивного лечения острой инфекции составляла от 4 до 8 нед в зависимости от клинических показаний, с дальнейшим переходом на курс вторичной профилактики в виде половинной дозы препаратов, входящих в эффективные схемы, использованные для лечения острого токсоплазмоза. Основанием для перехода от лечения к профилактике служили 2 основных критерия: длительность не менее 4 нед (в среднем 4—6 нед) и значительное клиническое улучшение. Профилактическое лечение рекомендовано продолжать до тех пор, пока количество CD4-лимфоцитов будет оставаться на уровне более 200 кл/мл в течение 3 мес. Случаев аллергии на препараты не наблюдали.

У всех выписанных больных отмечено улучшение. Сроки стационарного лечения зависели от состояния больного при поступлении, частоты и количества сопутствующей патологии. 3 (10 %) выписаны по личному настоянию в сроки до 30 дней, то

есть до завершения курса лечения. Их состояние контролировали амбулаторно. Во всех 3 случаях отмечено клиническое выздоровление. В сроки до 60 дней выписаны 10 (32 %), до 90 дней — 4 (13 %), более 90 дней — 14 (45 %).

В 5 случаях заболевание закончилось летальным исходом, в среднем — через 83 дня от начала лечения. Вскрытие проведено во всех случаях. Диагноз энцефалита подтвержден по результатам патологоанатомического исследования.

Нами установлено 3 случая, когда на фоне приема ВААРТ, в течение 2—3 мес от ее начала, в рамках синдрома воспалительной иммунной реконституции впервые диагностирован ТЭ (количество CD4-лимфоцитов на момент заболевания — 214, 238 и 243 кл/мл). Все больные выписаны с улучшением. В литературе есть данные, подтверждающие наши результаты. Так, исследования S. Fournier, J. Miro [10, 12] показали, что на фоне ВААРТ токсоплазмаспецифический иммунный ответ остается слабым примерно у 10—20 % больных, несмотря на достаточно высокое количество CD4-лимфоцитов. J. Ghosh и соавт. [11] указывают, что на фоне ВААРТ этот показатель не всегда отражает состояние токсоплазмаспецифического иммунного ответа. До сих пор актуальным является мнение, высказанное в 50-е годы прошлого столетия O. Thalhammer, о том, что диагноз токсоплазмоза легче исключить, чем подтвердить. Поэтому в первую очередь следует обратить внимание на критерии, которые позволяют исключить токсоплазмозную этиологию заболевания. К ним относится комплекс признаков, включающий отрицательные серологические реакции (отсутствие специфических антител к *T. gondii* классов IgM и IgG при иммуноферментном анализе) и внутрикожная проба с нативным токсоплазмином (гиперемия в месте введения менее 10 мм при учете через 24 и 48 ч) при отсутствии выраженного иммунодефицита. Одновременное сочетание этих условий позволяет надежно исключить хронический токсоплазмоз. Положительный результат однократного обследования по IgG-ответу свидетельствует лишь о том, что пациент был инфицирован токсоплазмами, отрицательный — об отсутствии инфекции у пациента, но возможны серонегативные случаи у новорожденных и детей раннего возраста, а также у лиц с выраженным иммунодефицитом [3, 5].

Кроме того, у лиц с иммунодефицитом токсоплазмоз нередко протекает в виде микст-инфекции. Наиболее часто имеет место активное течение цитомегаловирусной инфекции, в наших наблюдениях — у 29 (81 %) больных, которое усугубляет иммунодефицит в результате иммуносупрессивного воздействия цитомегаловируса на клетки иммунной системы. В связи с этим, по нашему мнению, следует проводить ряд клинико-лабораторных исследований и особенно МРТ, позволяющих подтвердить диагноз ТЭ.

Кроме того, еще до установления окончательного диагноза целесообразно раннее применение пиразинамида. Несмотря на стандартизированные рекомендации относительно длительности вторичной профилактики, необходимо всегда применять индивидуальны́й клинический подход к больному.

### Выводы

Характерными клиническими признаками поражения ЦНС токсоплазмозной этиологии в виде ТЭ являются: подострое начало болезни, субфебрильная лихорадка, симптомы общей интоксикации, неврологический дефицит различной степени выраженности с последующим тяжелым осложненным течением и неблагоприятным прогнозом.

Кратность превышения нормы иммуноглобулинов к *Toxoplasma gondii* у больных ВИЧ-инфекцией не пропорциональна количеству CD4-лимфоцитов.

Алгоритм диагностики ТЭ должен предусматривать в обязательном порядке анализ не только клинико-лабораторных данных, но и результатов МРТ-исследования головного мозга как наиболее раннего и информативного метода нейровизуализации патологического процесса.

Максимально раннее назначение пиразинамида в адекватных суточных дозах возможно еще до получения результатов иммуноферментного анализа, что может повысить вероятность благоприятного исхода заболевания, а также позволяет оценить эффективность противотоксоплазмозной терапии с целью этиологического уточнения диагноза энцефалита.

Расширенная схема лечения ТЭ за счет ее дополнения препаратами первого ряда значительно сокращает сроки стационарного лечения и улучшает прогноз.

### Литература

1. Авдеева М.Г., Кончакова А.А. Клиническое значение иммуноцитохимических показателей больных токсоплазмозом // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2008.— № 2.— С. 52—54.
2. Гойдык Н.С., Гойдык В.С., Гуменюк Н.А., Гоженко А.И. Этиология и особенности течения менингитов и менингоэнцефалитов у больных со СПИДом // Тавр. мед. вестн.— 2010.— № 1.— С. 78—81.
3. Долгих Т.И. Современный подход к диагностике и лечению токсоплазмоза.— Омск, 2005.— 45 с.
4. Казанцев А.П. Токсоплазмоз.— Л.: Медицина, 1985.— 168 с.
5. Кондрашова О.В. и др. Современная серологическая диагностика токсоплазмоза // Сб. материалов конф. «Актуальные проблемы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 22—24 апреля 2006 г.).— СПб, 2006.— С. 68—70.
6. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Одинак М.М. и др. Герпетический (HSV I/II) энцефалит: алгоритмы диагностики и терапии // Инфекции и антимикробная терапия.— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 29—32.
7. Недзьведь М.К., Грищенкова Л.Н., Метельская М.А., Парховченко Э.П. Морфологическая диагностика церебрального токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц // Белорус. гос. мед. ун-т. Мед. журн.— 2009.— № 2.— С. 20—24.
8. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахильдян В.И. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией г. Москвы // Архив патологии.— 2003.— Т. 65, № 3.— С. 24—29.
9. Перегудова А.Б. и др. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией // Тер. архив.— 2007.— № 11.— С. 36—37.
10. Fournier S., Rabian C., Alberti C., et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon- $\gamma$  production in the presence of toxoplasma gondii antigens // J. Infect. Dis.— 2001.— P. 1586—1591.
11. Ghosn J. et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients // AIDS.— 2003.— Vol. 17, suppl 4.— P. S117—119.
12. Miro J., Lejeune M., Claramonte X. Timing of reconstitution of toxoplasma gondii-specific T-cell responses in AIDS patients with acute toxoplasmic encephalitis after starting HAART: A prospective multi-center longitudinal study // Abstract 796, 10th CROI.— Boston, USA, 2003.

В.С. ГОЙДИК, Н.А. ГУМЕНЮК, А.І. ГОЖЕНКО

## Токсоплазмозний енцефаліт у ВІА-інфікованих пацієнтів у неврологічній практиці

**Мета** — виявити клінічні особливості церебрального токсоплазмозу у хворих на ВІА-інфекцію та розробити пропозиції щодо розширення тактики етіотропного лікування та вторинної профілактики.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано 36 випадків токсоплазмозного енцефаліту у ВІА-інфікованих хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом.

**Результати.** Встановлено, що ця етіологія енцефаліту часто є первинним СНІД-індикаторним захворюванням, добре діагностується на сучасному лабораторному та рентгенообладнанні, в цілому має сприятливий вітальний прогноз.

**Висновки.** Токсоплазмоз є найпоширенішою паразитарною опортуністичною інфекцією центральної нервової системи у хворих на СНІД. Знання типової клінічної картини і чинників ризику є важливими для своєчасної діагностики і лікування церебрального токсоплазмозу. МРТ-обстеження головного мозку як найбільш ранній метод нейровізуалізації патологічного процесу є високоінформативним.

**Ключові слова:** СНІД, церебральний токсоплазмоз, діагностика, лікування.

V.S. GOYDYK, N.A. GUMENIUK, A.I. GOZHENKO

## **Toxoplasmosis encephalitis at a HIV-infected patients in neurologic practice**

**Objective** – to reveal characteristic neurologic and clinical features of a current cerebral toxoplasmosis at sick of a HIV-infection and broaden the etiotropic treatment tactics and secondary prevention.

**Methods and subjects.** 36 cases toxoplasmosis encephalitis at a HIV – infected patients have been analyzed who underwent treatment on the basis of the Odessa Regional center on preventive maintenance and AIDS control.

**Results.** It is established that the given etiology of encephalitis is frequent primary AIDS display disease, it is well diagnosed on modern laboratory equipment and x- ray apparatus, as a whole has favorable vital prognosis.

**Conclusions.** Toxoplasmosis is the most widespread parasitogenic opportunistic infection of central nervous system at sick of AIDS. Knowledge of typical clinical presentation and risk factors is important for timely diagnostics and treatment of cerebral toxoplasmosis. In the article the clinical displays of disease a toxoplasmosis encephalitis are studied at HIV – infected patients. The high informing MRI-research of cerebrum is underlined, as the most early diagnostics method of pathological process.

**Key words:** AIDS, cerebral toxoplasmosis, diagnostics, treatment.



Е.В. ЛЕКОМЦЕВА

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», Харьков

## Клинико-биохимические показатели и возможность их коррекции у больных фармакорезистентной эпилепсией

**Цель** — изучение клинико-биохимических показателей и показателей электролитного обмена в сыворотке крови больных с фармакорезистентным течением эпилепсии в межприступный период.

**Материалы и методы.** Обследовано 46 женщин, больных эпилепсией, в возрасте 24—42 года и 10 здоровых женщин в возрасте 28—34 года. Уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, общих липидов, неэтерифицированных жирных кислот, электролитов в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом, тау-протеина — иммунофлюоресцентным методом с использованием первичных и вторичных моноклональных антител в сыворотке крови.

**Результаты.** У больных эпилепсией с частыми припадками, фармакорезистентным течением и психическими нарушениями в межприступный период имеет место повышение уровня тау-протеина по сравнению с контрольной группой, что может отражать тяжесть течения болезни как по показателю частоты эпилептических припадков, так и по длительности заболевания. Изменений в электролитном спектре у больных эпилепсией в межприступный период не выявлено. При исследовании показателей липидного обмена у 9 больных наблюдали незначительное повышение уровня общего холестерина и липопротеинов высокой плотности.

**Выводы.** У больных эпилепсией с фармакорезистентным течением в межприступный период повышает уровень тау-протеина в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** нейробиохимия, фармакорезистентная эпилепсия.

Повышенный интерес клиницистов к проблеме эпилепсии обусловлен, прежде всего, широким распространением этого заболевания: эпилепсии и судорожные синдромы являются одними из наиболее частых заболеваний нервной системы. Распространенность эпилепсии в общей популяции большинства стран Европы составляет 5—10 случаев на 1000 населения [3], тогда как в Украине ежегодно регистрируемая частота заболеваемости составляет от 7 до 12 случаев на 1000 населения [1]. Многообразие проявлений эпилептических припадков, внезапность их развития, нарушения сознания и жизненных функций, подозрительные на внезапную органическую патологию с опасностью смерти, обуславливают актуальность проблемы эпилепсии в современной неврологии [2, 4].

Сложными проблемами практической неврологии являются ранняя диагностика эпилепсии с

верификацией патогенетических данных, определение степени тяжести течения болезни и ее прогноза. Использование антител или других биомаркеров поражения структур нейронных мембран позволяет решить проблему своевременной и адекватной диагностики эпилепсии, выяснить ее причины и особенности течения, вести поиск новых путей лечения [5—7].

При эпилепсии изменения лабораторных показателей являются незначительными, в то время как изменения структурно-функциональных данных головного мозга, выявляемые с помощью нейровизуализационных методов исследования и ЭЭГ, являются важными и основополагающими [2, 8]. Один из отличительных признаков структурных изменений вещества головного мозга у больных с парциальной эпилепсией — медиотемпоральный склероз (mesial temporal sclerosis) — выявляют по

данным магнитно-резонансной томографии у 45—60 % пациентов. В связи с этим установление связи между лабораторными и структурными изменениями, поиск чувствительных маркеров, которые бы отражали уровень структурных изменений, а также новых клинико-иммунологических, биохимических показателей, отражающих степень тяжести течения эпилепсии, являются важными задачами клинической нейроиммунологии и практической неврологии [9—12].

В настоящее время установлено, что основными механизмами развития эпилепсии являются нарушения процессов биоэнергетики клетки, перекисного окисления липидов, недостаточность антиоксидантной системы, изменение функционального состояния ферментов трансмембранного транспорта, структурные перестройки нейрональных, в том числе и синаптических, мембран, которые индуцируют обратную активацию ионных насосов и ионных каналов, что приводит к патологической гиперактивности нейрона [14—21].

Неотъемлемой частью нейрона, определяющей морфологию и физиологию микротрубочек цитоскелета, является тепловой белок тау-протеин [12—14]. Тау-протеин принимает участие в стабилизации преимущественно аксональных микротрубочек и в проведении потенциала действия [10, 16—18]. Тау-протеин также регулирует образование микротрубочек в нейронах, служит для проведения информации из одной части в другую [21].

**Цель исследования** — изучение клинико-биохимических показателей и показателей электролитного обмена в сыворотке крови больных эпилепсией в межприступный период.

### Материалы и методы

Обследованы 46 больных фармакорезистентной эпилепсией, которые находились на диспансерном учете в городском психоневрологическом диспансере № 3 г. Харькова. Все больные — женщины в возрасте от 24 до 42 лет (средний возраст —  $31,57 \pm 9,67$  года). Эти пациенты составили основную клиническую группу. Контрольная группа состояла из 10 здоровых женщин в возрасте от 28 до 34 лет (средний возраст —  $29,11 \pm 2,24$  года).

Обследование включало сбор анамнестических данных, неврологическое, ЭЭГ- и электромиографическое обследование, клинические лабораторные исследования, магнитно-резонансную и компьютерную томографию. Для оценки общей когнитивной продуктивности применяли тест Mini Mental State Examination (MMS), который широко используют в стандартном комплексе скрининга деменции, а также для определения динамики когнитивных функций [2, 3]. Шкала MMSE предназначена для сокращенного исследования психического статуса больного и позволяет оценить такие функции, как ориентирование, память, счетные

операции, основные двигательные и перцептивно-гностические функции.

Показатели уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, общих липидов, незатерифицированных жирных кислот, электролитов сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием стандартных наборов реактивов («Реагент», Днепропетровск).

Для определения содержания тау-протеина в сыворотке крови использовали иммунофлуоресцентный метод [22]. Образцы инкубировали с первичными моноклональными мышинными антителами в присутствии вторичных моноклональных антител, меченных флуоресцентом. В исследовании были использованы мышинные антитела IgG FITC конъюгированные и моноклональные анти-тау антитела (SIGMA, США). Оценку результатов флуоресцентного свечения проводили с помощью микроскопа Olympus BX41 (Япония), расчет оптической плотности (D) в условных единицах — с применением десятичного логарифма ( $D = \lg F_{\text{тау}}/F_0$ ).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета статистических программ Statgraph, для оценки связи между рядами наблюдений проводили корреляционный анализ с вычислением линейного коэффициента Стьюдента (t-критерий).

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов основной клинической группы наблюдали первично-генерализованные тонико-клонические приступы, у 2 — также абсансы и миоклонии (Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов, 1989). Абсансы как мономорфные припадки были выявлены у 1 больного, приступы простых абсансов наблюдали с частотой от нескольких раз в день до 3—5 в неделю, иногда отмечали абсансы с автоматизмами, которые возникали в среднем 1—3 раза в месяц.

Средняя длительность течения эпилепсии составила  $24,11 \pm 5,92$  года. Больные эпилепсией, принявшие участие в обследовании, имели частые эпилептические припадки (5—9 приступов в месяц), выраженные психические изменения личности и фармакорезистентное течение эпилепсии.

Пациенты с эпилепсией получали базисную противосудорожную терапию несколькими препаратами: фенитоин в дозе 150 мг/сут в 2—3 приема, карбамазепин в дозе 800 мг/сут, вальпроевая кислота в дозе 300 мг/сут, бензонал в дозе 300 мг/сут, фенобарбитал в дозе 50 мг/сут. Наиболее частой комбинацией противосудорожных препаратов (в 56 % случаев) было сочетание карбамазепина и фенитоина.

У 68 % больных основной группы как проявление синдрома дезинтеграции в межприступный

період, чередуясь с епілептичними припадками, виникали вегетативно-сосудисті пароксизми, переважно змішаного характеру. Из змін психіки характерними були назойливість і педантизм, патологічна обставленість, в'язкість і тугоподвижність мислення, ригідність емоцій. Інтелектуально-мнестическі зміни були значально виражені у 62 % пацієнтів основної групи і у 37 % — групи порівняння. Відзначали перманентні тривожно-депресивні тенденції, рідше — дисфорическі порушення. Психіческе стані больних після епілептического приступу нерідко характеризувалося імпульсивністю, злобностю, агресією, іноді виникали угнетене стані, чуттвості тоскі, страху, безысходності.

Неврологіческа симптоматика виявлена у 80 % больних с фармакорезистентної епілепсією. Найбільше часто набувалися асиметрія носогубних складок (у 9 больних), глзодвигательні порушення (у 8), підвищення сухожильних і надкостничних рефлексів на кінцівках (у 6), патологіческі стопні рефлексі (у 5), атаксія в позі Ромберга (у 2).

Ісследование концентрації тау-протеїна в сыворотке крові показало достовірне підвищення даного показателя на 0,32 усл. ед. оптической густоти ( $p < 0,05$ ) у больних епілепсією порівнянню с контрольною групою. Підвищений рівень тау-протеїна в сыворотке крові у больних епілепсією може свідечувати о тяжесі течення захворювання: як по частоті епілептических припадків (все ісследуемі пацієнти

імали часті епілептическі генералізовані припадкі), так і по довготривалості захворювання (довготривалість епілепсії у больних в даному ісследованні становила більше 16 лет).

Змін в електролітному спектрі у больних епілепсією в міжприступний період не виявили. При ісследованні показателів ліпідного обміну у 9 (19,56 %) больних епілепсією відзначено незначальне підвищення рівня загального холестеріна і ліпопротеїнів високої густоти, у 12 (26,08 %) пацієнтів рівень тригліцеридів в сыворотке крові був на верхній границі норми.

Полученні в ході ісследования клініко-біохіміческі показателі, а іменно наявність дисліпідемії в виді незначального підвищення рівня загального холестеріна і холестеріна ліпопротеїнів високої густоти, дозволяють рекомендувати включення в план лічесних заходів больних с фармакорезистентної епілепсією засвідків, нормалізуючих показателі ліпідного спектра крові і проникальність мікрососудів: Ессенціале (в дозі 300—600 мг/сут), вітаміну Е (30—50 мг/сут), Кавінтон (5 мг/сут), Стугерон (150—250 мг/сут), кортексін (5—10 мг/сут), Серміон (2,5—5 мг/сут) і других препаратів в рекомендуваних дозах.

## Выводы

Таким образом, у больних епілепсією с частими епілептическими припадками і фармакорезистентним теченням хвороби в міжприступний період імеє місце підвищення рівня тау-протеїна в сыворотке крові порівнянню с контролем.

## Литература

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнар. неврол. журн.— 2006.— № 3 (7).— С. 9—14.
2. Зенков Л.Р. Клиніческа епілептологія (с елементами нейрофізіології).— М.: Мед. інформ. агентство, 2002.— 416 с.
3. Самуэльс М. Неврологія / Пер. с англ.— М.: Практика, 1997.— 638 с.
4. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезні нервної системи.— М.: Медицина, 2001.— Т. 2.— 480 с.
5. Avanzini J., Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis // *Lancet Neurol.*— 2003.— N 2.— P. 33—42.
6. Avila J., Lucas J., Perez M., Hernandez P. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions // *Physiol. Rev.*— 2004.— N 84.— P. 361—384.
7. Binder L., Frankfurter A., Rebhun L. The distribution of tau in the mammalian central nervous system // *J. Cell. Biol.*— 1985.— Vol. 101.— P. 1371—1378.
8. Bonte F. et al. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign // *J. Nucl. Med.*— 2004.— N 45 (5).— P. 771—774.
9. Bradford M. A rapid and sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.*— 1976.— Vol. 72.— P. 248—254.
10. Brandt R. The tau proteins in neuronal growth and development // *Bioscience.*— 1996.— P. 118—130.
11. Bulut M., Koksak O., Dogan S. et al. Tau protein as a serum marker of brain damage in mild traumatic brain injury: Preliminary results // *Adv. Ther.*— 2006.— N 23 (1).— P. 12—22.
12. Carneiro L., Magalhaes J., Tattoli I. et al. Nod-like proteins in inflammation and disease // *J. Pathol.*— 2008.— N 214.— P. 136—148.
13. Cleveland D., Hwo Y., Kirschner M. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin // *J. Mol. Biol.*— 1977.— Vol. 116.— P. 207—225.
14. Daniels M. The role of microtubules in the growth and stabilization of nerve fibers // *Ann. Acad. Sci.*— 1975.— Vol. 253.— P. 535—544.
15. Delacourte A. Tauopathies: recent insights into old diseases // *Folia Neuropathol.*— 2005.— N 43.— P. 244—257.
16. Drubiraes J., Kirschner M. Tau protein function in living cells // *J. Cell Biol.*— 1986.— Vol. 103.— P. 2739—2746.
17. Goedert M., Crowther R.A., Garner C.C. Molecular characterization of microtubule-associated proteins tau and MAP2 // *Trends Neurosci.*— 1991.— N 14 (5).— P. 193—199.
18. Grundke-Igbal I., Igbal K., Quinlan M. et al. Microtubule-associated protein tau: a component of Alzheimer paired helical filaments // *J. Biol. Chem.*— 1986.— Vol. 261.— P. 6084—6089.
19. Guimaraes J., Cardoso M., Sa M. Tau protein seems not to be a useful routine clinical marker of axonal damage in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis.*— 2006.— Vol. 12, N 3.— P. 354—356.
20. Higuchi M., Trojanowski J., Lee V. Tau protein and tauopathy // Tau positive filamentous lesions in neurodegenerative diseases.— 2000.— 332 p.
21. Irazusta J., Courten-Myers G., Zemlan F. et al. Serum cleaved Tau protein and neurobehavioral battery of tests as markers of brain injury in experimental bacterial meningitis // *Brain Research.*— 2001.— N 913 (1).— P. 95—105.
22. Zemlan P.F. US Patent 6589746 — Method of detecting axonally-derived protein tau in patients with traumatic CNS injury // *Traumatic CNS Injury.*— 2003.

Є.В. ЛЕКОМЦЕВА

## Клініко-біохімічні показники та можливість їх корекції у хворих на фармакорезистентну епілепсію

**Мета** — вивчення клініко-біохімічних показників та показників електролітного обміну в сироватці крові хворих з фармакорезистентним перебігом епілепсії у період між нападами.

**Матеріали і методи.** Обстежено 46 жінок, хворих на епілепсію, віком 24—42 роки та 10 здорових жінок віком 28—34 роки. Рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої та низької щільності, загальних ліпідів, неетерифікованих жирних кислот, електролітів визначали спектрофотометричним методом, тау-протеїну — імунофлюоресцентним методом з використанням первинних та вторинних антитіл у сироватці крові.

**Результати.** У хворих на епілепсію з частими нападами, фармакорезистентним перебігом та психічними порушеннями у період між нападами має місце підвищення рівня тау-протеїну порівняно з контрольною групою, що може відображати тяжкість перебігу захворювання як за показником частоти епілептичних нападів, так і за тривалістю захворювання. Змін в електролітному спектрі у хворих на епілепсію не спостерігали. При дослідженні показників ліпідного спектра у 9 хворих виявлено незначне підвищення рівня загального холестерину та ліпопротеїнів високої щільності.

**Висновки.** У хворих на епілепсію з фармакорезистентним перебігом у період між нападами підвищується рівень тау-протеїну в сироватці крові.

**Ключові слова:** нейробіохімія, фармакорезистентна епілепсія.

Ye.V. LEKOMTSEVA

## Clinical and biochemical parameters and the possibility of their correction in patients with pharmaco-resistant epilepsy

**Objective** – to study clinical and biochemical indicators and electrolytic data in blood serum of patients with pharmaco-resistant epilepsy under baseline conditions.

**Methods and subjects.** 46 patients with therapy-resistant epilepsy (ranged 24–42 years) and 10 healthy females (28–34 years) were examined. Serum levels of cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, total lipids, non-etherified fatty acids, electrolytes were measured with spectrophotometric method, tau-immunofluorescence methods with using primary and secondary monoclonal antibodies.

**Results.** Results of this investigation showed that patients with epilepsy with frequent seizures, pharmaco-resistant course and psychiatric complications under a baseline condition had increased serum levels of tau protein vs. controls that could reflect the severe of disease either because of high frequent seizures or long epilepsy duration. Changes in electrolytes were not observed in patients with epilepsy. Investigating of lipids exchange revealed in 9 patients demonstrated slightly high cholesterol and high-density lipoproteins levels.

**Conclusions.** In patients with epilepsy and pharmaco-resistant course tau protein levels are getting higher in blood serum under baseline conditions.

**Key words:** neurobiochemistry, pharmaco-resistant epilepsy.



В.М. ЖДАНОВА

ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова  
АМН України», Київ

## Застосування препарату Актовегін у комплексному лікуванні хворих з неврогенними офтальмопатіями

**Мета** — вивчити ефективність застосування препарату Актовегін у комплексному лікуванні хворих з окоруховими порушеннями в ранній післяопераційний період.

**Матеріали і методи.** Обстежено 120 хворих з окоруховими порушеннями. Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження, застосовано нейровізуалізаційні методи (магнітно-резонансну, комп'ютерну томографію головного мозку).

**Результати.** Використання в ранній післяопераційний період препарату Актовегін у комплексній терапії неврогенних офтальмопатій у хворих із судинною патологією, черепно-мозковими травмами, пухлинами головного мозку сприяє відновленню функції III, IV, VI черепних нервів. Через 3 міс від початку лікування в основній групі у 32 (53,3 %) хворих спостерігали повний регрес окорухових порушень, тоді як у контрольній — у 27 (45 %).

**Висновки.** Застосування в ранній післяопераційний період препарату Актовегін у комплексній терапії хворих з окоруховими порушеннями підвищує ефективність лікування, сприяє швидшому відновленню функції III, IV, VI черепних нервів, покращує якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** неврогенні офтальмопатії, окорухові порушення, відновне лікування, Актовегін.

Дисфункція III, IV, VI черепних нервів (ЧН) та зумовлені нею окорухові порушення (ОРП) супроводжуються обтяжливим для хворих двоїнням в очах, запамороченням, головним болем, хиткістю при ходьбі, нудотою. Найчастіше причиною неврогенних офтальмопатій є різні форми судинної патології ЦНС (аневризми супра- та інфракліноїдних відділів внутрішньої сонної артерії (ВСА), патологія вертебробазиллярного басейну), черепно-мозкові травми (ЧМТ), об'ємні процеси мозку (пухлини малого крила основної кістки, пухлини мосто-мозочкового кута, аденоми гіпофізу, пухлини зорового нерва та орбіти) [5, 16, 23, 25]. Досягнення сучасних нейрохірургічних, анестезіологічних та реанімаційних технологій дають змогу зберегти життя пацієнтів, але якість життя в деяких випадках залишається незадовільною. ОРП обмежують фізичну, побутову та соціальну активність, спостерігаються на різних етапах лікування, можуть бути тимчасовими або стійкими, наявність їх у післяопераційний період призводить до інвалідизації хворих.

У патогенезі ОРП мають місце такі фактори: механічний (тиск аневризми, інтрацеребральної гематоми або пухлини), геморагічний (субарахноїдальні, внутрішньомозкові крововиливи), ішемічний (артеріальний спазм, тромбоз мозкових судин), асептичне запалення (постгеморагічний арахноїдит чи периартеріїт). Механічна деформація нерва значно знижує бар'єрну функцію його мікросудинного русла, призводить до формування локального набряку. Функція нейронів та нервових провідників безпосередньо залежить від постачання кисню та нутрієнтів. Нервові волокна стають більш уразливими до компресійного впливу навіть за нормальних величин екстраневрального тиску та при зниженні внутрішньоклітинної концентрації кисню. Порушення кровопостачання нервового стовбура внаслідок набряку, венозного застою та компресії екстра- та інтраневральних судин сповільнює антероградний та ретроградний аксональний транспорт, необхідний для ресинтезу та зворотного захоплення нейротрансмітерів. Поєднання су-

динної недостатності та зниження сатурації кисню — це фактори, які підвищують уразливість аксонів до інтраневральної гіпоксії. У відповідь на ішемію, судинний спазм, вплив медіаторів запалення, що вивільняються під час тканинного ушкодження, виникає біохімічна іритація [20—22, 24].

Як наслідок підвищеної проникності нейрональних мембран до макромолекул і накопичення недоокиснених продуктів метаболізму на клітинно-молекулярному рівні відбувається порушення білкового синтезу та іонного гомеостазу. Внутрішньоклітинне накопичення іонів натрію та кальцію і позаклітинне — іонів калію провокує позаклітинне функціональне блокування проведення імпульсів. Наявність нервових стовбурів, спричинений дестабілізацією клітинних мембран, підвищенням внутрішньосудинного тиску та екстравазацією плазми, призводить до порушення ліквороциркуляції та облітерації нервового субарахноїдального простору. Тривала ішемія запускає патологічні процеси проліферації сполучнотканинних елементів з подальшим розвитком нейротрофічних змін у ЧН. Відкладення фібрину та колагену спричиняють адгезію піа- та арахноїдальних мембран і розвиток арахноїдиту.

Особливості клінічних проявів, закономірності відновлення функції групи окорухових ЧН висвітлено в спеціальній літературі, в тому числі і в наших дослідженнях [6, 8, 11, 12, 18, 19]. На сьогодні науково доведеним є комплексне лікування ОРП із застосуванням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів, а саме ультразвукової терапії, нейром'язової електростимуляції, спеціальних комплексів ЛФК, голкорексфлексотерапії та ін. [1, 17]. Лікування нейрогенних офтальмопатій не завжди виявляється ефективним [9], відновлення функції нервів відбувається повільно, не завжди в повному обсязі.

Ефективність медикаментозної терапії залежить від правильного вибору патогенетично обґрунтованих лікарських засобів. Ураховуючи патогенез розвитку ОРП, до схем фармакотерапії необхідно включати нейропротекторні, вазоактивні та антигіпоксичні препарати. Найбільш відомим з них і найпоширенішим у клінічній практиці є Актовегін.

Актовегін — депротейнізований гемодериват з телячої крові, до складу якого входять неорганічні макро- та мікроелементи, органічні речовини: пептиди, амінокислоти, нуклеозиди, проміжні продукти вуглеводного та жирового обміну, ліпіди та олігосахариди з молекулярною масою не більше ніж 5000 Да. Такі амінокислоти, як аланін, лейцин, нуклеозид аденозин, попередник синтезу медіаторів холін, а також мікроелементи натрій, кальцій, фосфор і магній є основними біологічно активними компонентами. Саме з магнієм, який входить до складу 13 металопротейнів і понад 300 ферментів, дослідники пов'язують нейропротекторну та антиоксидантну дію препарату [2, 3, 10].

Фармакодинамічні ефекти Актовегіну пояснюються передусім стимуляцією синтезу та утилізацією кисню і глюкози в умовах ішемії та гіпоксії. Під його впливом у нервових клітинах значно підвищується обмін макроергічних фосфатів, передусім АТФ, за рахунок перебудови енергозабезпечення нейрона на фізіологічний шлях аеробного окиснення. Антиоксидантна дія зумовлена супероксиддисмутазою, цитохром-С-оксидазою та магній-залежним ферментом глутатіонпероксидазою, що призводить до стабілізації клітинних мембран і знижує утворення лактату. Підвищенню енергетичного потенціалу клітин сприяє інший компонент — інозитолфосфоолігосахарид, що має інсуліноподібну дію та покращує транспорт глюкози всередину клітини. Препарат активізує місцевий фібриноліз, унаслідок підвищення рН і лужних резервів зменшується в'язкість крові. В умовах тканинної гіпоксії, спричиненої порушеннями мікроциркуляції, Актовегін сприяє відновленню капілярної мережі. Стимуляція енергообміну судинних стінок з вивільненням простагліцину та оксиду азоту спричиняє вазодилатацію, зниження судинного опору та поліпшує мікроциркуляцію [3, 4, 13, 15].

**Мета роботи** — вивчити ефективність застосування препарату Актовегін у комплексному лікуванні хворих з ОРП у ранній післяопераційний період.

#### Матеріали і методи

Проаналізовано результати клінічного дослідження 120 хворих, які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України в 2007—2010 рр. Жінок було 52, чоловіків — 68, вік хворих — від 14 до 73 років, середній вік —  $(36 \pm 3,8)$  року. ОРП, зумовлені дисфункцією III ЧН, були у 54 пацієнтів, з них у 3 — двосторонні. Порушення функції VI ЧН виявлено у 47 хворих, двосторонні — у 2. Поєднане ураження III, IV, VI ЧН мало місце у 19 хворих. ОРП справа виявлено у 53 пацієнтів, зліва — у 62, двосторонні — у 5.

Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейроофтальмологічне обстеження. За допомогою нейровізуалізаційних методів (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія головного мозку) встановлено етіологію ОРП.

Причиною ОРП у 47 пацієнтів були артеріальні аневризми судин головного мозку: у 41 — мішкоподібні аневризми (МА) супракліноїдного відділу ВСА в ділянці відходження задньої сполучної артерії, аневризми інфракліноїдного відрізка ВСА (каротидно-кавернозні сполучення) — у 6. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) спричинила ОРП у 38 хворих: у 21 — тяжка ЧМТ, забій головного мозку, перелом кісток основи черепа, у 11 — тяжка ЧМТ, забій головного мозку, субдуральна гематома, у 6 — поєднана ЧМТ та краніоорбітальна травма. У 35 хворих були пухлини головного мозку: менінгеоми

малого крила основної кістки — у 13, пухлини мосто-мозочкового кута — у 22.

Аневризми ВСА, розташовані біля відходження задньої сполучної артерії, виявлялися ураженням III ЧН різного ступеня — від легкого парезу до плегії верхнього, нижнього, внутрішнього м'язів ока, мідріазу та птозу. У 6 пацієнтів з аневризмою ВСА інфракліноїдного відрізка було одностороннє ураження III, IV, VI ЧН. ЧМТ спричинила ураження III ЧН у 11 хворих, VI ЧН — у 25, III, IV, VI ЧН — у 2 хворих. У пацієнтів з пухлинами мосто-мозочкового кута виявлено патологію VI ЧН, ураження III ЧН (2 пацієнтів) та III, IV, VI ЧН (11) спостерігали у хворих з менингеомами малого крила основної кістки.

Хворим проведено відповідні хірургічні втручання. Після стабілізації загального стану в ранній післяопераційний період розпочинали відновну терапію ОРП. Протягом 2—3 тижнів пацієнти отримували базовий курс лікування з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів (ультразвукова терапія параорбітально, нейром'язова електростимуляція окорухових м'язів, спеціальний комплекс ЛФК).

Хворі були розподілені на дві групи по 60 пацієнтів: у контрольній — призначали тільки базовий курс лікування, в основній — пацієнти додатково отримували Актосегін. Групи були сформовані таким чином, щоб розподіл пацієнтів за вираженістю клінічних проявів, терміном їх існування, за співвідношенням статей та віком був ідентичним. Актосегін призначали внутрішньом'язово один раз на добу впродовж 10 днів з подальшим переходом на прийом по 1 таблетці тричі на добу протягом 1 місяця.

Стан хворих оцінювали на початку та в кінці курсу лікування, а також через 2,5—3,0 міс. Для об'єктивізації динаміки відновлення рухів очного яблука використовували метод С.С. Головіна. В нормі рухливість очного яблука за С.С. Головіним: по горизонталі — назовні від умовної середньої лінії — 43°, досередини — 46°; по вертикалі — догори від умовної середньої лінії — 37°, донизу — 53° [14]. У хворих з дисфункцією III ЧН спостерігали повний птоз, рухи очного яблука досередини, донизу, догори були відсутні, мала місце розбіжна косоокість. У пацієнтів з патологією VI ЧН виявляли збіжну косоокість, не було рухів очного яблука назовні. При поєднаному ураженні III, IV, VI ЧН рухів очного яблука не спостерігали, мала місце тотальна офтальмоплегія.

Функціональний стан хворих оцінювали за допомогою методики оцінки якості життя хворих з окоруховими порушеннями [7]. В розробленій методиці оцінювання неврологічної симптоматики, фізичних, психічних та соціальних показників кількість балів 45—31 свідчить про умовно високу оцінку функціонального стану, 30—16 балів — про середній або добрий рівень, 0—15 балів — про

низький або незадовільний рівень. У всіх хворих до лікування кількість балів не перевищувала 15, що відповідало низькому або незадовільному рівню функціонального стану. У кожного хворого порівнювали величину сумарного бала до та після лікування, проводили динамічне спостереження за результатами лікування.

### Результати та обговорення

Позитивні результати лікування відзначено у хворих як контрольної, так і основної груп. У процесі лікування стан пацієнтів покращувався. У хворих з дисфункцією III ЧН почав функціонувати м'яз, який піднімає верхню повіку, спостерігався регрес птозу з III до II та I ступеня, з'явилися рухи очного яблука досередини, донизу, обсяг рухів збільшився. Поступово з'явилися рухи очного яблука на 5—10° досередини, з подальшим збільшенням до 20—25°, потім з'явилися рухи очного яблука донизу на 5—10°, рухливість догори відновилися пізніше. У пацієнтів з патологією VI ЧН відновилися рухи очного яблука назовні.

У 19 хворих (у 11 (18,3 %) — з основної та у 8 (13,3 %) — з контрольної групи) протягом 1,0—1,5 міс після операції спостерігали регрес ОРП, повністю відновилися рухливість очного яблука та зникло двоїння. На нашу думку, відновленню функції ЧН у хворих цієї групи сприяло усунення механічного фактора впливу (пухлини, аневризми чи гематоми) на стовбур нервового корінця, а також внутрішньочерепної гіпертензії. Кращі результати відновлення ОРП у хворих основної групи порівняно з контрольною зумовлені нейропротекторною та антиоксидантною дією Актосегіну, стимуляцією синтезу та утилізації кисню і глюкози в умовах ішемії та гіпоксії.

Через 2,5—3,0 міс ще у 40 хворих (у 21 (35 %) — з основної та у 19 (31,7 %) — з контрольної групи) спостерігали регрес ОРП і повне відновлення функції ЧН. Аналіз протоколів оперативних втручань виявив, що це були пацієнти, в яких під час операцій проводили зміщення корінців ЧН з пухлинного вузла, причому зв'язок нерва з новоутворенням був нещільним, а також хворі з субарахноїдальними крововиливами, ЧМТ. При поєднаному ураженні III, IV, VI ЧН частіше та раніше відновлювалася функція III ЧН, функція VI ЧН відновлювалася пізніше, або не відновлювалася зовсім (у 12 (63,2 %) з 19 хворих, які мали ураження III, IV, VI ЧН). Комплексне лікування із застосуванням Актосегіну сприяло нормалізації порушеної мікроциркуляції, поліпшенню церебральної гемодинаміки, що зумовило кращі результати у хворих основної групи.

Регрес ОРП і повне відновлення функції ЧН через 3 міс від початку лікування спостерігали у 32 (53,3 %) хворих основної та 28 (46,7 %) — контрольної групи.

Хворих обстежено за допомогою Шкали якості життя [7]. Результати тестування свідчили про те,

що у хворих основної групи відновлення розпочалося на 2—3 дні раніше, ніж у пацієнтів контрольної групи.

Через 3 міс від початку лікування кількість балів 31—45, що свідчило про умовно високий рівень якості життя, мали 32 (53,3 %) хворих основної та 28 (46,7 %) — контрольної групи, 16—30 балів — відповідно 12 (20 %) та 11 (18,3 %), 0—15 балів — 16 (26,7 %) та 21 (35 %).

**Приклад 1.** Хвора М., 42 роки, оперована з приводу МА супракліноїдного відділу правої ВСА в ділянці відходження задньої сполучної артерії. Скарги на опущення правої верхньої повіки, порушення рухів очного яблука. Об'єктивно: повний птоз справа, відсутні рухи правого очного яблука догори, донизу, досередини, мідріаз. Висновок: невротія правої III ЧН. Проведено курс комплексного відновного лікування із застосуванням Активегіну. В процесі лікування стан хворої поліпшився: з'явилися рухи очного яблука донизу — 15°, досередини від прямої лінії (вліво) — 25°, догори — 5°, почало відкриватися око (птоз I ступеня). Через 3 міс після закінчення лікування функція правого ококорухового нерва відновилася повністю. Хвору обстежено за допомогою Шкали якості життя, кількість балів — 45, що свідчило про умовно високий рівень якості життя.

**Приклад 2.** Хвора С., 46 років. Видалено невритному лівого слухового нерва. В післяопераційний період спостерігали невротію лівого VI ЧН: збіжна косоокість, відсутні рухи очного яблука до середньої лінії та назовні від умовної середньої лінії. Проведено курс комплексного відновного лікування із застосуванням Активегіну. Стан хворої поліпшився: з'явилися рухи очного яблука до умовної

середньої лінії, а з 6-ї доби — назовні від середньої лінії (вліво) — 20°. Через 3 міс функція VI ЧН відновилася. Хвору обстежено за допомогою Шкали якості життя, кількість балів — 43, що свідчило про умовно високий рівень якості життя.

Таким чином, позитивну динаміку та повне відновлення ОРП через 3 міс від початку лікування спостерігали у 59 (49,2 %) пацієнтів: в основній групі — у 32 (53,3 %), у контрольній — у 27 (45 %). Побічних ефектів від застосування Активегіну у жодного хворого не було. Можна стверджувати, що застосування в ранній післяопераційний період препарату Активегін у комплексному лікуванні хворих з ОРП підвищує ефективність лікування, сприяє швидшому відновленню функції III, IV, VI ЧН, поліпшує якість життя пацієнтів.

### Висновки

Препарат Активегін є ефективним та безпечним лікарським засобом у комплексному лікуванні хворих з ококоруховими порушеннями в ранній післяопераційний період.

Ефект препарату Активегін пов'язаний з впливом на одну з основних ланок патогенезу ококорухових порушень — ішемію та гіпоксію нервових волокон, в результаті чого зменшуються набряк та інтраневральна гіпоксія, поліпшуються мікроциркуляція, відновлюється провідність черепних нервів.

Застосування в ранній післяопераційний період препарату Активегін у хворих з нейрогенними офтальмопатіями підвищує ефективність лікування, сприяє швидшому відновленню функції III, IV, VI черепних нервів та регресу ококорухових порушень, поліпшує якість життя пацієнтів.

### Література

1. Акупунктура / Под ред. И.З. Самосюка, В.П. Лысенюка.— М.: АСТ-пресс-книга, 2004.— 543 с.
2. Активегін. Новые аспекты клинического применения.— М., 2002.— 280 с.
3. Афонина Ж.А., Дадаева Е.Е., Строков И.А., Строков К.И. Активегін в лечении заболеваний нервной системы // Рус. мед. журн.— 2008.— № 12.— С. 1665—1670.
4. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 47—64.
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия.— М.: Медицина, 2000.— 656 с.
6. Жданова В.М., Скобська О.Е., Задоянний Л.В. Відновне лікування хворих з черепно-мозковою травмою та порушенням функції черепних нервів // Збірн. наук. пр. співр. НМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2010.— Вип. 19, кн. 1.— С. 137—140.
7. Жданова В.М. Оцінювання функціонального стану хворих з ококоруховими порушеннями // Укр. неврол. журн.— 2009.— № 4 (13)— С. 78—82.
8. Жданова В.М. Особливості лікувальної фізкультури у нейрохірургічних та неврологічних хворих з ококоруховими порушеннями: Збірн. наук. пр. співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2007.— Вип. 16, кн. 2.— С. 605—608.
9. Задоянний Л.В., Жданова В.М. Аналіз результатів обстеження та лікування хворих з ококоруховими порушеннями // Укр. неврол. журн.— 2010.— № 1 (12)— С. 72—77.
10. Компендиум 2004 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.— К.: Моріон, 2004.— 1664 с.
11. Скобская О.Е., Жданова В.Н., Белошицкий В.В. Раннее восстановительное лечение больных с повреждением черепных нервов мосто-мозжечкового угла при переломах пирамиды височной кости // Збірн. наук. пр. співр. НМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2008.— Вип. 17, кн. 2.— С. 223—226.
12. Кеворков Г.А., Жданова В.М., Скобская О.Е. Відновне лікування дітей з переломами скроневої кістки в гострий період черепно-мозкової травми // Збірн. наук. пр. співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2007.— Вип. 16, кн. 4.— С. 273—276.
13. Левин О.С., Слизкова Ю.Б. Некоторые пути оптимизации диагностики и лечения пострадавших, перенесших легкую черепно-мозговую травму // Медицина неотложных состояний.— 2006.— № 1 (2)— С. 63—67.
14. Меркулов И.И. Вопросы нейроофтальмологии.— Харьков, 1960.— Т. 5.— 140 с.
15. Михайлович Н., Хак Дж. Антигипоксантами в неотложной терапии черепно-мозговых травм // Рус. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 10.— С. 23—29.
16. Нервові хвороби / За ред. С.М. Вінничука, Є.Л. Дубенка.— К.: Здоров'я, 2001.— 696 с.
17. Тарановский А.В. Применение биорезонансной терапии в лечении глазодвигательных расстройств <http://www.medis.ru/pages/106>.
18. Цімейко О.А., Жданова В.М., Мороз В.В. Ококорухові порушення та їх відновлення в післяопераційний період у хворих з артеріальними аневризмами судин головного мозку // Укр. мед. альманах.— 1999.— Т. 2, № 3 (дод.)— С. 128—129.

19. Цымбалюк В.И., Жданова В.Н. Восстановительное лечение глазодвигательных нарушений у нейрохирургических больных // Бюл. Укр. асоціації нейрохірургів.— 1999.— № 1 (8).— С. 34—36.
20. Danchaivijitr C., Kennard C. Diplopia and eye movement disorders // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2004. — Vol. 75. — P. 24—31.
21. Ferrante L. Acqui M. Trillo G. et al. Aneurysms of the posterior cerebral artery: do they present specific characteristics? // Acta Neurochir.— 2006.— Vol. 138.— P. 840—852.
22. Jacobson D.M., Trobe J.D. The emerging role of magnetic resonance angiography in the management of patients with third cranial nerve palsy // Am. J. Ophthalmol.— 1999.— Vol. 128.— P. 94—96.
23. Kanski J.J. Clinical Ophthalmology.— 2004.— 779 p.
24. Leigh R., Zee D. The neurology of eye movements.— New York; Oxford: Oxford University Press, 1999.— P. 27—61.
25. Patel P., Kalyanaraman S., Reginald J. et al. Post-traumatic cranial nerve injury // Ind. J. Neurotrauma.— 2005.— Vol. 2.— P. 27—32.

В.Н. ЖДАНОВА

## Применение препарата Актовегин в комплексном лечении больных с неврогенными офтальмопатиями

**Цель** — изучить эффективность применения препарата Актовегин в комплексном лечении больных с глазодвигательными нарушениями в ранний послеоперационный период.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 больных с глазодвигательными нарушениями. Проведено комплексное клинично-неврологическое и нейроофтальмологическое обследование, применены нейровизуализирующие методы (магнитно-резонансная, компьютерная томография головного мозга).

**Результаты.** Использование в ранний послеоперационный период препарата Актовегин в комплексной терапии глазодвигательных нарушений у больных с сосудистой патологией, черепно-мозговыми травмами, опухолями головного мозга способствует восстановлению функции III, IV, VI черепных нервов. Через 3 мес от начала лечения в основной группе у 32 (53,3 %) больных наблюдали полный регресс глазодвигательных нарушений, в контрольной — у 27 (45 %).

**Выводы.** Применение в ранний послеоперационный период препарата Актовегин в комплексной терапии больных с глазодвигательными нарушениями повышает эффективность лечения, способствует восстановлению функции III, IV, VI черепных нервов, повышает качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** неврогенные офтальмопатии, глазодвигательные нарушения, восстановительное лечение, Актовегин.

V.M. ZHDANOVA

## The application of Actovegin in complex treatment of the patients with neurogenic ophthalmopathy

**Objective** – to study the effect of Actovegin application in complex rehabilitation treatment of patients with oculomotor disorders in early post operation period.

**Methods and subjects.** 120 patients with oculomotor disorders have been examined. Comprehensive clinical, neurological and neuroophthalmological examination, neurovisual methods (magnetic resonance, computer tomography of the brain) were carried out.

**Results.** Actovegin application in the early post operational period for patients with vascular pathology, brain injury, brain tumors with oculomotor disorders improves regeneration of III, IV, VI cranial nerves function. In 3 months after treatment 32 (53.3 %) patients presented complete regress in oculomotor disorders in main group, and in control group – 27 (45 %).

**Conclusions.** Actovegin application in the early post operational period in complex rehabilitation treatment of patients with oculomotor disorders contributes complete recovery of III, IV, VI nerves functions and quality of patients life.

**Key words:** neurogenic ophthalmopathy, oculomotor disorders, rehabilitation treatment, Actovegin.

В.Н. КОСТЫРКО, С.В. ВЛАСЕНКО, В.И. БИЛЬЦУК

Евпаторийский центральный детский клинический  
санаторий Министерства обороны Украины

## Опыт применения нейропротекторной терапии в комплексном анестезиологическом пособии при проведении операций у больных детским церебральным параличом

**Цель** — изучить влияние на биоэлектрическую активность мозга препаратов, применяемых при анестезиологическом обеспечении хирургического лечения больных детским церебральным параличом, разработать подходы к нейропротекции во время анестезиологического пособия и в ранний послеоперационный период.

**Материалы и методы.** Обследовано 34 больных детским церебральным параличом (спастическая диплегия) в период с 2007 по 2009 г. Все больные были распределены на две группы. У пациентов первой группы (n = 19) применяли цитиколин во время операции и в ранний послеоперационный период. Во второй группе (контрольная, n = 15) проводили наркоз без нейропротекции.

**Результаты.** У больных первой группы в послеоперационный период все показатели жизненно важных функций были в пределах нормы, не требовалась их дополнительная медикаментозная коррекция. Во второй группе у пациентов наблюдали многократные рвоты натощак, не приносящие облегчения, упорные, распирающие головные боли (что расценивалось как дезадаптация ликвородинамики), нарастание явлений гипертензионного синдрома, приводящее к усилению болевого синдрома и нарастанию мышечной спастичности. Данные симптомы требовали назначения дегидратирующей и седативной терапии. В первой группе подобные явления не отмечены. Также у пациентов второй группы наблюдали негативную динамику показателей электроэнцефалографии: нарастание ирритативных явлений в виде увеличения индексов дельта- и тета-ритмов, их представленности во всех отделах мозга, отсутствие реакции на открывание глаз, появление пик-волновой активности, что расценивалось нами как нарастание активности неспецифических срединных структур мозга, снижение регулирующей функции коры мозга вследствие гипоксии и нарушения микроциркуляции.

**Выводы.** Многокомпонентная нейропротекция значительно облегчает ранний послеоперационный период, способствует более быстрому выходу из состояния медикаментозного сна, без каких либо побочных эффектов. Применение усовершенствованной методики приводит к позитивным изменениям биоэлектрической активности в виде улучшения частотно-амплитудных характеристик альфа-ритма, а также способствует более быстрому восстановлению и обучению ребенка самостоятельно передвигаться.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, операция, анестезия, электроэнцефалография, нейропротекция.

Детский церебральный паралич — заболевание, при котором клинические проявления являются следствием органического поражения различных отделов центральной нервной системы в перинатальный период. Сочетание неврологического дефицита с ортопедическими осложнениями обуславливает необходимость оказания хирургической,

ортопедической помощи данному контингенту больных. Операции проводят как на сухожильно-мышечном аппарате в виде удлинения и перемещения мышц и сухожилий, так и на костном (остеотомии). Агрессивность данного метода лечения обусловлена применением интенсивной медикаментозной терапии, необходимой для проведе-

ния анестезиологического пособия, адекватного обезболивания, наличием послеоперационных ран, длительным пребыванием в гипсовых повязках и длительным восстановительным периодом. Все вышеперечисленные факторы являются паттернами, дестабилизирующими гомеостаз мозга на фоне его органического повреждения и инициирующими соответствующие молекулярные каскады, в конечном итоге приводящие к нарушению функционирования нейронов [2].

**Цель исследования** — изучить влияние на биоэлектрическую активность мозга препаратов, применяемых при анестезиологическом обеспечении хирургического лечения больных детским церебральным параличом, разработать подходы к нейропротекции во время анестезиологического пособия и в ранний послеоперационный период.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 34 больных детским церебральным параличом (спастическая диплегия), проходивших лечение в условиях Евпаторийского центрального детского клинического санатория МО Украины в период с 2007 по 2009 г. Всем больным выполняли различные виды хирургических вмешательств.

Оценку функционального состояния мозга проводили с помощью ЭЭГ-исследования на 16-канальном компьютерном энцефалографе «Энцефалан-13101» фирмы «Медиком» (РФ).

Больным применяли общую многокомпонентную анестезию с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. Для премедикации использовали атропин и промедол в стандартных возрастных дозировках. Индукцию в наркоз проводили дипрофолом в дозе 3 мг/кг массы тела и фентанилом в дозе 0,01 мг/кг массы тела. Для поддержания анестезии использовали искусственную вентиляцию легких кислородно-воздушной смесью (содержание кислорода — 30 %) в комбинации с повторными болюсными инъекциями дипрофола в дозе 2,5 мг/кг массы тела и фентанилом в дозе 0,01 мг/кг массы тела каждые 15 мин до момента окончания операции.

Больные были распределены на две группы. У пациентов первой группы (n = 19) по разработанной индивидуальной схеме во время операции и в ранний послеоперационный период применяли цитиколин внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора NaCl в возрастных дозировках. В ранний послеоперационный период — один раз в сутки в течение 5 дней. Во второй группе (контрольная, 15 детей) проводили наркоз без нейропротекции.

Основные положения нейропротекции при проведении анестезии [1—6]:

1. Нефармакологическая нейропротекция заключается в поддержании нормального церебраль-

ного перфузионного давления, нормоксии, нормотермии, минимизации времени глубокой анестезии, поддержании оптимального физиологического уровня глюкозы и электролитов, борьбе с воспалительным ответом.

2. Подбор соответствующих анестетиков, обладающих свойствами фармакологических нейропротекторов. Механизм их действия заключается в нормализации внутричерепного давления, подавлении судорожной активности, замедлении церебрального метаболизма, выключении механизмов терморегуляции, уменьшении накопления свободных радикалов, концентрации внутриклеточного кальция, что повышает ишемическую толерантность нейронов.

3. Специализированная фармакологическая нейропротекция. С позиции доказательной медицины на данный момент обоснованным является применение цитиколина. Механизм его действия заключается в увеличении содержания АТФ, снижении уровня внеклеточного глутамата, восстановлении функции мембран нейрона, ингибировании фосфолипазы А2, улучшении нейротрансмиссии дофамина, ацетилхолина, норадреналина и др. Комплексное восстановительное действие приводит к увеличению церебрального кровотока в ишемизированной зоне, угнетению лактат-ацидоза, активности возбуждающих нейротрансмиттеров, предотвращению выброса кальция, подавлению липидпероксидации и свободнорадикального окисления.

### Результаты и обсуждение

У больных первой группы все показатели жизненно важных функций были в пределах нормы, не требовалась их дополнительная медикаментозная коррекция. Отмечено более раннее пробуждение, быстрое восстановление сознания по сравнению с пациентами второй группы.

Ранний послеоперационный период во второй группе характеризовался наличием многократных рвот натошак, не приносящих облегчения, упорной, распирающей головной боли, что расценивалось нами как дезадаптация ликвородинамики, нарастанием явлений гипертензионного синдрома, что приводило к усилению болевого синдрома, нарастанию мышечной спастичности. Эти симптомы требовали назначения дегидратирующей и седативной терапии. В первой группе подобные явления не отмечены.

По данным ЭЭГ-исследования до проведения операций, патологические изменения выявлены у всех детей. Электроэнцефалограмм, соответствующих возрастной норме, не было. В обеих группах отмечены следующие общие паттерны: задержка темпов созревания коркового электрогенеза, значительное увеличение мощности медленноволновой части спектра.

По данным повторного ЭЭГ-исследования, у больных второй группы выявлено нарастание ирритативных явлений в виде увеличения индексов дельта- и тета-ритма, их представленности во всех отделах мозга, отсутствия реакции на открывание глаз, появления пик-волновой активности, что расценивалось нами как нарастание активности неспецифических срединных структур мозга, снижение регулирующей функции коры вследствие гипоксии и нарушения микроциркуляции. Подобных явлений в первой группе не обнаружено. Кроме того, отмечена стабильная положительная динамика в виде снижения индексов медленноволновой части спектра, нарастания представленности альфа-ритма, появления его зональных различий.

Таким образом, выраженные патологические изменения функциональной активности мозга при воздействии на него патологических «стрессовых» факторов могут усугубляться, приводя к дестабилизации мозгового гомеостаза и нарастанию патологических клинических признаков, а также к появлению новых. Патогенетически правильно проведенное анестезиологическое пособие у больных с органическим поражением головного мозга предотвращает развитие патологических каскадов. Многокомпонентная нейропротекция значительно облегчает ранний послеоперационный период, способствует более быстрому выходу из состояния медикаментозного сна без каких-либо побочных эффектов. В период после снятия гипсовых повязок положительная динамика способствует более быстрому восстановлению и обучению ребенка самостоятельно передвигаться.

## Выводы

Биоэлектрическая активность головного мозга при детском церебральном параличе дезорганизована за счет изменений частотно-амплитудных характеристик альфа-ритма и нарушения его регионарного распределения, выраженности патологических ритмов.

Выраженные патологические изменения функциональной активности мозга при воздействии на него патологических стрессовых факторов (наркоз) могут усугубляться, приводя к дестабилизации мозгового гомеостаза и нарастанию патологических клинических признаков, а также к появлению новых.

Многокомпонентная нейропротекция значительно облегчает ранний послеоперационный период, способствует более быстрому выходу из состояния медикаментозного сна без каких-либо побочных эффектов.

Применение усовершенствованной методики способствует позитивным изменениям биоэлектрической активности в виде улучшения частотно-амплитудных характеристик альфа-ритма, что связано с подавлением патологической активности подкорковых мозговых структур (достоверное уменьшение мощности медленноволновой части спектра), а также с активизацией и более синхронной работой значительного количества корковых нейронов, которые в условиях патологии были заблокированы.

В период после снятия гипсовых повязок положительная динамика способствует более быстрому восстановлению и обучению ребенка самостоятельно передвигаться.

## Литература

1. Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В. Цераксон как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС // Міжнар. неврол. журн.— 2007.— № 3 (13).— С. 21—26.
2. Клигуненко Е.Н., Дзяк Л.А., Площенко Ю.А. и др. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии // Міжнар. неврол. журн.— 2008.— № 2 (18).— С. 2—11.
3. Козелкин А.А., Кузнецов А.А., Медведкова С.А. и др. Клинико-нейрофизиологические аспекты комбинированной нейропро-

4. Островая Т.В., Черный В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 2 (9).— С. 48—52.
5. Adibhatla R.M., Hather J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J.Neurochem.— 2002.— Vol. 80 (1).— P. 12—23.
6. Stefen M.D. Нейропротекция — взгляд в будущее // Міжнар. неврол. журн.— 2006.— № 5 (9).— С. 106—109.

В.Н. КОСТИРКО, С.В. ВЛАСЕНКО, В.І. БИЛЬЦУК

## Досвід застосування нейропротекторної терапії в комплексному анестезіологічному забезпеченні при проведенні операцій у хворих на дитячий церебральний параліч

**Мета** — вивчити вплив на біоелектричну активність мозку препаратів, які застосовують при анестезіологічному забезпеченні хірургічного лікування хворих на дитячий церебральний параліч, розробити підходи до нейропротекції під час анестезіологічного забезпечення і в ранній післяопераційний період.

**Матеріали і методи.** Обстежено 34 хворих на дитячий церебральний параліч (спастична диплегія), у період з 2007 до 2009 р. Хворих було розподілено на дві групи. У пацієнтів першої групи (n = 19) під час операції і в ранній післяопераційний період застосовували цитиколін. У другій групі (контрольна, n = 15) застосовували наркоз без нейропротекції.

**Результати.** У хворих першої групи в післяопераційний період усі показники життєво важливих функцій були в межах норми, не потребували додаткової медикаментозної корекції. У другій групі у пацієнтів спостерігали багаторазове блювання натще, яке не приносило полегшення, наполегливі, розпираючі головні болі (що розцінювали як дезадаптацію ліквородинаміки), наростання явищ гіпертензивного синдрому, яке призводило до посилення больового синдрому і наростання м'язової спастичності. Ці симптоми вимагали призначення дегідратуючої, седативної терапії. У першій групі подібних явищ не було. Також у пацієнтів другої групи відзначено негативну динаміку показників електроенцефалографії: наростання іритативних явищ у вигляді збільшення індексів дельта- і тета-ритмів, їх виявлення в усіх відділах мозку, відсутність реакції на розплющення очей, появу пік-хвильової активності, що розцінювалося нами як наростання активності неспецифічних серединних структур мозку, зниження регулюючої функції кори мозку внаслідок гіпоксії і порушення мікроциркуляції.

**Висновки.** Багатокомпонентна нейропротекція значно полегшує ранній післяопераційний період, сприяє швидшому виходу зі стану медикаментозного сну, без будь-яких побічних ефектів. Застосування вдосконаленої методики приводить до позитивних змін біоелектричної активності у вигляді поліпшення частотно-амплітудних характеристик альфа-ритму, а також сприяє швидшому відновленню і навчанню дитини самостійно пересуватися.

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, операція, анестезія, електроенцефалографія, нейропротекція.

V.N. KOSTYRKO, S.V. VLASENKO, V.I. BYLSCHUK

## Experience of the neuroprotective therapy application in complex anesthesiology during surgery for patients with children cerebral palsy

**Objective** – to study the influence of medications for anesthesiology on bioelectric brain activity, develop new approaches for the neuroprotective therapy while anesthesiology and early post surgery period.

**Methods and subjects.** 34 patients with children cerebral palsy were examined from 2007 till 2009 years. There were two groups of patients. The first group patients (n = 19) were given citicoline during anesthesiology and early post surgery period. The control group patients (n = 15) had anesthesiology without neuroprotection.

**Results.** Patients of the first group demonstrated all indexes of vital functions in norm and didn't require additional medications. Patients from the control group presented with vomiting without relief, headaches (as liquor dynamic dysadaptation), hypertensive syndrome, that caused severe headaches and muscular spasticity intensification. These symptoms required application of dehydrative and sedative therapy. Also patients from the second group demonstrated worse results of electroencephalography: irritating phenomena intensification such as delta- and teta-rhythm increasing, their determination in all brain parts, absence of the reaction on eyes opening, pick-wave activity, nonspecific medial brain structures activity intensification, reduced regulation function.

**Conclusions.** Multi component neuroprotective therapy relieves early post surgery period, promotes with faster drug sleep recovery without side effects. Application of this therapy leads to positive bioelectrical brain activity that is evidenced by alpha-rhythm frequency improvements. Therapy also promotes with faster recovery and possibility to move independently.

**Key words:** children cerebral palsy, surgery, anesthesiology, electroencephalography, neuroprotection.

До 170-річчя Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

## 30 років кафедрі нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Для нас, співробітників кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 2011 рік є непересічним і хвилюючим, адже цього року відзначають дві надзвичайно важливі ювілейні дати в історії нашого університету: 170-річчя від дня заснування та 30-річчя кафедри нейрохірургії. За відносно короткий період формування кафедри як самостійного підрозділу університету вона посіла гідне місце серед кращих кафедр Національного медичного університету.

Становлення нейрохірургії як навчальної дисципліни в Україні відбувалося паралельно з розвитком нейронаук, зокрема, важливу роль у цьому відіграли наукові розробки провідних вчених Київського університету Святого Володимира — професора В.О. Беца, професора В.Ф. Грубе та ін. Друга половина XIX ст. ознаменувалася удосконаленням оперативних втручань на черепі та головному мозку. Так, відомий хірург Ю.К. Шимановський вивчав питання хірургічного лікування травм черепа, вроджених мозкових гриж, водянки мозку, а в монографії «Операции внутри человеческого тела» (1868) він навів показання до хірургічного лікування внутрішньочерепних гематом та методи їхнього видалення. У 1895 р. професор М.М. Волкович на кафедрі госпітальної хірургії вперше у вітчизняній хірургії виконав операцію окісно-кісткового закриття дефекту черепа. У цій же клініці в 1911 р. професор П.С. Бабицький успішно видалив пухлину головного мозку і першим в Україні почав читати лекції з нейрохірургії для лікарів. У 1928 р. він опублікував монографію «Клиника опухолей головного мозга», а в 1930 р. — «Клиника опухолей спинного мозга».

У 30-ті—40-ві роки XX століття на кафедрі госпітальної хірургії під керівництвом академіка О.П. Кримова почали виконувати операції на центральній та периферичній нервовій системі. Провідним консультантом у лікуванні хворих з патологією нервової системи на початку XX ст. був професор М.М. Лапінський, а пізніше — професор Б.М. Маньковський.

У подальшому академік О.П. Кримов, професори В.М. Шапов та І.М. Іщенко узагальнили досвід надання допомоги при пораненнях черепа і мозку у

роки війни і визначили необхідність ранньої хірургічної обробки черепно-мозкових пошкоджень у лікувальних підрозділах діючих армій. У 1939 р. під час V сесії хірургічної ради професор І.М. Іщенко виступив з доповіддю на тему «Принципы патогенетической терапии острых синдромов повреждения головного мозга». Він заклав підвалини хірургії периферичної нервової системи, довів необхідність ранніх оперативних втручань при вогнепальних ушкодженнях нервів, впровадив методику гангліотомії, радикотомії та періартеріальної симпатектомії.

Викладати нейрохірургію як окрему клінічну дисципліну в Київському медичному інституті розпочали у 1940 р., коли до Києва приїхав учень академіка М.Н. Бурденка професор Л.О. Корейша, який очолив кафедру загальної хірургії, і в програмі було включено питання з нейрохірургії.

У повоєнні роки окремі питання нейрохірургії викладали на хірургічних кафедрах і на кафедрі нервових хвороб. Одночасно тривало поглиблене вивчення питань морфології пухлин головного мозку (Л.І. Смірнов, Б.С. Хомінський), клініки та діагностики захворювань головного і спинного мозку (Б.М. Маньковський, В.М. Слонімска, С.М. Савенко, Л.І. Черні), уточнювалося значення рентгенологічного обстеження у топічній діагностиці захворювань нервової системи (Я.І. Гейнісман).

У 1950 р. був створений Київський науководослідний інститут нейрохірургії, який очолив учень академіка М.Н. Бурденка професор О.І. Арутюнов. За короткий час інститут став провідним науковим, лікувальним та організаційно-методичним центром, школою для лікарів-нейрохірургів України, що дало змогу розширити вивчення нейрохірургії як клінічної дисципліни.

За ініціативою директора Київського інституту нейрохірургії А.П. Ромоданова у 1970 р. при кафедрі неврології Київського медичного інституту був організований доцентський курс, який очолив В.Г. Станіславський. У рамках цього курсу на посаді асистента з 1971 р. впродовж кількох років працював к. мед. н. Ю.З. Феденко, з 1973 р. — Г.М. Палієнко, а з 1978 р. — І.Н. Бойченко.

27.12.1980 р. ректором Київського ордена Трудового Червоного Прапора медичного інституту ім. ака-

демкіа О.О. Богомольця професором С.С. Лавриком на підставі дозволу МОЗ України № 802-54 від 18 серпня 1980 р. був виданий наказ про створення з 07.02.1981 р. в інституті кафедри нейрохірургії з метою підвищення якості підготовки фахівців, поліпшення навчально-методичної та науково-дослідної роботи у галузі нейрохірургії. Клінічною базою кафедри стало нейротравматологічне відділення 14-ї міської лікарні ім. Жовтневої революції. Першим завідувачем кафедри став учень академіка А.П. Ромоданова, д. мед. н., проф. В.Г. Станіславський (1933—1986) — талановитий нейрохірург, педагог, учений з глибоким клінічним мисленням. Життя його обірвалося у період творчого розквіту, на 53-му році життя, 26 червня 1986 р.

Наукова робота колективу кафедри на чолі з професором В.Г. Станіславським була спрямована на вивчення проблем діагностики та хірургічного лікування хворих з черепно-мозковою травмою та її наслідками, травмою периферичної нервової системи, патологією хребта і спинного мозку, пухлинами ЦНС, нейропатичними больовими синдромами. В цей період було розпочато дослідження патогенезу та лікування гострого набряку-набухання, пролабування головного мозку, вивчали можливості краніографії в діагностиці травматичних уражень та об'ємних процесів головного мозку; проводили дослідження етіології та патогенезу внутрішньочерепних оболонкових гематом і методів їхнього лікування, особливостей хірургічних маніпуляцій при відкритих ураженнях черепа, пізніх негнійних ускладненнях черепно-мозкової травми; вивчали динаміку загальнономозкової та вогнище-

вої симптоматики при тяжкій черепно-мозковій травмі, розробляли лікувальні комплекси, які, окрім хірургічного втручання, включали фізичну гіпотермію і медикаментозну терапію.

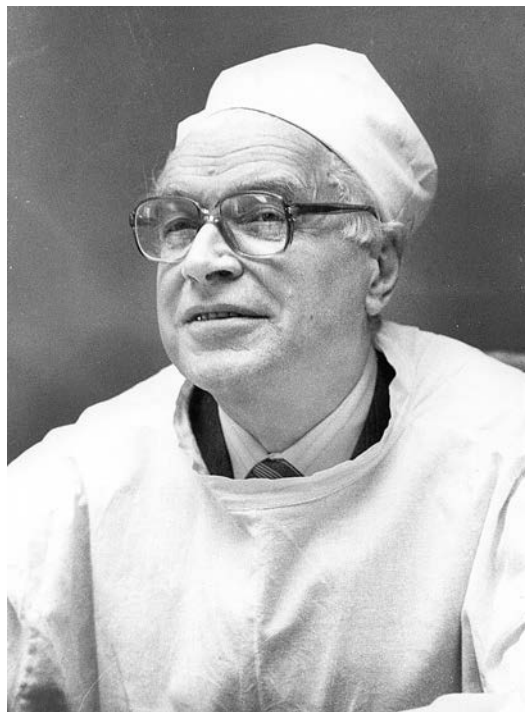
Результати наукових досліджень проф. В.Г. Станіславського викладено у двох монографіях, зокрема в єдиній у країні книзі, присвяченій діагностиці та лікуванню сарком головного мозку, а також у 120 наукових працях, присвячених різним напрямкам нейрохірургії.

Під керівництвом проф. В.Г. Станіславського на базі кафедри нейрохірургії створено перший в Україні центр лікування хворих з травматичними ушкодженнями периферичної нервової системи; у 1981—1985 рр. виконано дві планові науководослідні роботи: «Розробка уточненої діагностики і обґрунтування до різних методів хірургічного лікування травматичних ушкоджень периферичної нервової системи» та «Розробка мікрохірургічних методів реіннервації і пластики дефектів при травматичних пошкодженнях периферичних нервів з метою зменшення інвалідизації хворих». У клінічній практиці активно використовували нові методи діагностики та розробляли методи стимуляції регенерації периферичних нервів і контролю регенеративних процесів.

У 1986 р. кафедру нейрохірургії за сумісництвом очолив директор Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії, заслужений діяч науки і техніки України, Герой Соціалістичної Праці, лауреат Державної премії України, академік АМН СРСР, АН України, Російської АМН та АМН України, професор А.П. Ромоданов (1920—1993). Цього ж року



Професор В.Г. Станіславський



Академік А.П. Ромоданов. 1988 рік

клінічною базою кафедри став Київський НДІ нейрохірургії, що дало змогу використовувати досвід інституту для поліпшення підготовки студентів, ознайомлення їх з новітніми досягненнями нейрохірургії. Було створено навчально-науково-виробничий комплекс «Нейрохірургія», до складу якого ввійшли Київський НДІ нейрохірургії, кафедра нейрохірургії Київського медичного інституту, кафедра нейрохірургії Інституту вдосконалення лікарів, нейрохірургічне відділення лікарні швидкої медичної допомоги. З 1986 р. основною базою наукових досліджень кафедри стало новостворене відділення відновної нейрохірургії, хоча коло інтересів співробітників кафедри був набагато ширшим. Особливу увагу приділяли проблемам діагностики і хірургічного лікування травми периферичної нервової системи, больових синдромів, вивченню етіології і патогенезу гострих порушень мозкового кровообігу, епілепсії, удосконаленню стереотаксичних втручань при екстрапірамідних гіперкінезах, вивченню патогенезу і методів лікування компресійних уражень спинного мозку, розробці методів електронно-мікроскопічної діагностики та комбінованого лікування злоякісних пухлин головного мозку.

У 1986 р. професором кафедри обрано учня А.П. Ромоданова — д. мед. н. В.І. Цимбалюка, доцентом кафедри — к. мед. н. І.Н. Бойченко; асистентами кафедри продовжували працювати к. мед. н. Г.М. Палієнко та О.М. Хонда.

У 1987 р. на кафедрі організовано факультет удосконалення викладачів кафедр і курсів нейрохірургії України та республік СРСР. А з 1992 р. кафед-

ра нейрохірургії Українського державного медичного університету (з 1995 р. — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) стала опорною кафедрою в галузі нейрохірургії в Україні, завданням якої були: підготовка студентів, клінічних ординаторів, аспірантів, магістрів, видання уніфікованих програм навчання, написання та видання навчально-методичної літератури, координація та комплексування наукових досліджень.

З 1993 р. кафедрою завідує академік НАМН України, д. мед. н., професор, лауреат двох державних премій у галузі науки та техніки, заслужений діяч науки і техніки України, віце-президент Української асоціації нейрохірургів В.І. Цимбалюк. Наукова тематика кафедри значно розширилася. Так, починаючи з 1987 р., під керівництвом проф. В.І. Цимбалюка досліджується ефективність методу відновного лікування нейрохірургічної патології — нейротрансплантації з використанням різноманітних клітинних і тканинних трансплантатів. З цієї тематики кафедра активно співробітничала із кафедрами оториноларингології та очних хвороб Національного медичного університету. Отримані результати досліджень лягли в основу низки публікацій та були відзначені Державною премією України в галузі науки і техніки за 2002 р. (чл.-кор. АМН України, проф. В.І. Цимбалюк із групою співавторів).

Співробітники кафедри на чолі з проф. В.І. Цимбалюком беруть участь у розробці методів реабілітації нейрохірургічних хворих, зокрема електростимуляції, у вивченні ефективності різних методів лікування невгамовних больових синдромів.



Викладацький склад кафедри нейрохірургії. 1988 рік



Завідувач кафедри академік НАМН України  
В.І. Цимбалюк

Результатом багаторічних досліджень стала розробка багатоканальних електростимуляторів, які показали високу ефективність у лікуванні невгамовних больових синдромів та спастичності. Цикл робіт, присвячених вивченню патогенезу та розробці методів відновного лікування наслідків травми периферичної нервової системи, проведених під керівництвом проф. В.І. Цимбалюка за участю співробітників кафедри, був відзначений Державною премією України у галузі науки і техніки за 1996 р.

Упродовж останніх 10 років на кафедрі виконували такі науково-дослідні роботи: «Дослідження механізмів компресійних уражень периферичних нервів та розробка методів їх хірургічного та реабілітаційного лікування» (1999—2002); «Дослідження морфо-імунологічних змін при експериментальній кріодеструкції структур головного мозку» (2003—2005), «Вивчення ефективності нейротрансплантації в корекції експериментального когнітивного дефіциту у щурів» (2005—2008); «Дослідження впливу імплантації синтетичних макропористих гідрогелів та клітин різного походження і ступеня диференціювання на відновлення функцій спинного мозку після його травматичного пошкодження в експерименті» (2009—2011). Співробітники кафедри нейрохірургії також постійно беруть участь у науково-дослідних роботах, які виконуються у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Нині до професорсько-викладацького складу кафедри нейрохірургії входять: В.І. Цимбалюк — завідувач кафедри, академік НАМН України, академік АН вищої школи України, д. мед. н., проф.;

А.М. Морозов — д. мед. н., проф.; І.Н. Бойченко — к. мед. н., доц.; Б.М. Лузан — к. мед. н., доц.; викладачі кафедри — кандидати медичних наук О.І. Троян, І.П. Дмитерко, М.О. Марущенко, В.В. Медведєв. Велику допомогу в організації педагогічного процесу надають лаборанти кафедри: Л.К. Терпецька (з 1995 р.), Л.Н. Коваль (з 1999 р.), Є.С. Ярмолюк (з 2006 р.), Р.Р. Новіков (з 2010 р.).

В умовах модернізації вищої освіти відповідно до положень Болонської декларації кафедра нейрохірургії як опорна активно долучилася до створення нової нормативної бази освіти з метою удосконалення викладання нейрохірургії у вищих медичних навчальних закладах України. Так, протягом 2008—2010 рр. підготовлено і видано типову програму кандидатського іспиту зі спеціальності 14.01.05 — нейрохірургія, типову та робочу програму з нейрохірургії для студентів вищих медичних навчальних закладів III—IV рівня акредитації, методичний посібник для викладачів вищих медичних навчальних закладів та ін. Введено курс викладання нейрохірургії на IV курсі стоматологічного факультету, VI курсі медико-психологічного факультету і курс на вибір на VI курсі медичного факультету, розширюється та вдосконалюється програма навчання інтернів-неврологів, лікарів невідкладних станів, сімейних лікарів та інших суміжних фахівців. Повністю оновлено матеріали для практичних занять, лекцій, створено web-сторінку кафедри, де викладено всі навчально-методичні матеріали для студентів. При цьому у новій навчальній програмі, яка розрахована на 1,5 кредиту ECTS, колектив кафедри намагався максимально висвітлити досягнення української нейрохірургічної школи.



Колектив кафедри нейрохірургії з ректором НМУ, академіком НАМН України В.Ф. Москаленком

Викладання нейрохірургії на кафедрі проводиться у співпраці з кафедрами анатомії, гістології, фізіології, топографічної анатомії, а також із суміжними клінічними кафедрами відповідно до їхніх програм, що забезпечує зв'язок і комплексність у засвоєнні різних розділів медицини. За 30 років існування кафедри як самостійного підрозділу підготовлено 15 докторів і 54 кандидатів медичних наук, видано 8 підручників, 6 навчальних посібників, 62 монографії, 3 довідники, 1 словник, 19 методичних рекомендацій, 13 інформаційних листів. Загалом співробітниками кафедри опубліковано понад 1000 наукових праць, отримано 116 патентів та авторських свідоцтв на винаходи, внесено 82 раціоналізаторські пропозиції, отримано золоту та срібну медалі ВДНГ СРСР (1986). Лише за 2010 р. видано новий підручник з нейрохірургії українською, російською та англійською мовами, методичні розробки практичних занять з нейрохірургії для студентів англійської форми навчання, що відповідають сучасним світовим стандартам та вимогам оновленої системи освіти в Україні.

Щорічно на кафедрі проходять навчання понад півтори тисячі студентів, магістрів, аспірантів, клінічних ординаторів та інтернів. У цілому за роки її існування на кафедрі пройшли навчання 22 аспіранти очної і заочної форми навчання, 25 клінічних ординаторів і 3 магістри.

З 1980 року на кафедрі успішно працює студентський науковий гурток, започаткований ще першим завідувачем проф. В.Г. Станіславським. Керівниками гуртка у різні роки були висококваліфіковані та досвідчені фахівці: проф. В.Г. Станіславський, акад. А.П. Ромоданов, доц. І.Н. Бойченко.

Нині роботою студентського наукового гуртка керують проф. В.І. Цимбалюк та викладач кафедри, к. мед. н. О.І. Троян. Багато гуртківців були призерами всеукраїнських та міжнародних конференцій з нейрохірургії, посіли призові місця та отримали нагороди на студентських олімпіадах з хірургії та неврології, стали відомими науковцями та досвідченими нейрохірургами.

Основними напрямками наукової та лікувальної роботи кафедри на нинішньому етапі є вивчення проблем хірургічного лікування ушкоджень периферичних нервів, больових синдромів, відновної нейрохірургії, нейротрансплантації, лікування патологій хребта і спинного мозку та ін. Кафедра тісно співпрацює із закордонними вищими медичними навчальними закладами з проблем відновної нейрохірургії, радіохірургії тощо. В цілому співробітниками кафедри запропоновано понад 90 нововведень у лікувально-діагностичній та профілактичній роботі, які включено до галузевого Реєстру нововведень МОЗ України, проведено понад 9,8 тис. нейрохірургічних операцій, проконсультовано близько 112 тис. хворих, проліковано понад 12 тис. пацієнтів.

Усі співробітники кафедри постійно підвищують професійний рівень, беруть участь у роботі всеукраїнських та міжнародних форумів, є членами українських і міжнародних фахових асоціацій. Більшість викладачів є нейрохірургами вищої категорії і надають кваліфіковану нейрохірургічну допомогу.

Колектив кафедри не зупинився на досягнутому, а впевнено нарощує свій потенціал для вирішення актуальних освітнянських та наукових завдань, проведення фундаментальних і прикладних досліджень, підготовки лікарів та вчених.

**Підготували В.І. Цимбалюк, академік НАМН України,  
д. мед. н., проф., зав. кафедри,  
О.І. Троян, к. мед. н., асистент кафедри,  
М.О. Марущенко, к. мед. н., асистент кафедри,  
Б.М. Лузан, к. мед. н., доцент кафедри,  
І.П. Дмитерко, к. мед. н., асистент кафедри,  
В.В. Медведєв, к. мед. н., асистент кафедри**

## Література

1. Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. Історія та особистості / За ред. акад. АМН України Ю.П. Зозулі та чл.-кор. АМН України В.І. Цимбалюка.— К.: Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, 2006.— 407 с.

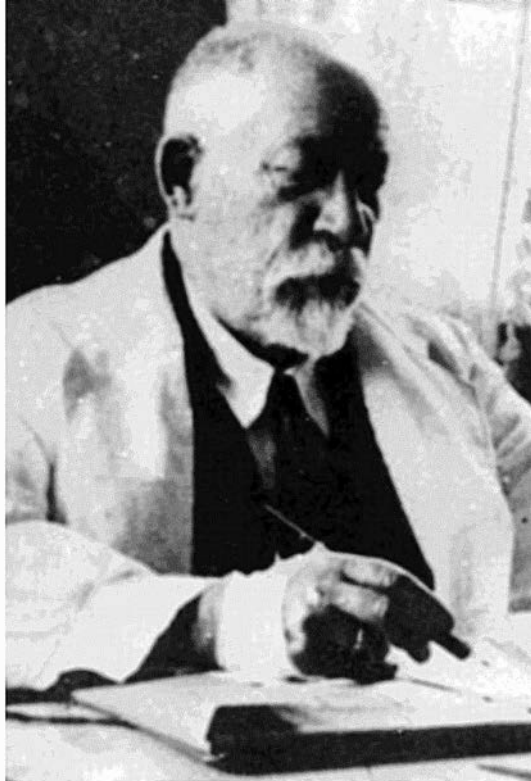
2. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Шлях пройдений хай пам'ять наша збереже / Автор-упорядник О.О. Продиман.— К.: Імідж України, 2010.— 135 с.
3. Кафедра нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Memoria custodire / В.І. Цимбалюк, Б.М. Лузан, І.П. Дмитерко та ін.; за ред. акад. В.І. Цимбалюка.— К.: Імідж України, 2010.— 96 с.

До 170-річчя Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

## Володимир Васильович Селецький (1868—1955)

Время — великолепный учитель,  
но, к сожалению, оно убивает своих учеников.

*Гектор Берлиоз*



**П**рофесор Володимир Васильович Селецький народився 23 травня 1868 р. в сім'ї священика-служителя. Як і батько, Володимир Васильович та члени його родини, були православного віросповідання. Одружений він був з болгарською підданою Доброчить Миколаївною Друшевою. Родина вихувала трьох дітей: двох доньок — Катерину, Ітару та сина Бориса.

Після закінчення гімназії Володимир Васильович навчався з 1888 до 1893 р. на медичному факультеті Імператорського університету Святого Володимира в Києві. Отримавши після закінчення медичного факультету ступінь лікаря, він упродовж двох років був стипендіатом об'єднаної кафедри нервових і душевних хвороб, очолюваної відомим психіатром професором І.О. Сікорським.

У листопаді 1894 р. В.В. Селецького зарахували на посаду позаштатного ординатора кафедри

нервових та душевних хвороб, а в жовтні 1897 р. він був допущений до виконання обов'язків штатного ординатора неврологічної клініки. У грудні 1897 р. Володимира Васильовича затвердили на посаді штатного ординатора Києво-Кирилівського шпиталю, при цьому за ним зберегли посаду позаштатного ординатора університетської клініки. Згідно з наказом ректора університету Святого Володимира в липні 1899 р. В.В. Селецького виключено зі штату університету у зв'язку із закінченням встановленого законом терміну служби для ординаторів. Через рік його допустили до читання лекцій для студентів медичного факультету університету.

У березні 1900 р. наказом громадського відомства В.В. Селецького затвердили в чині титулярного радника з виконанням обов'язків лікаря, а наказом від 24 вересня 1900 р. за вислугу років його затвердили в чині колезького асесора [3].

2 травня 1901 р. Володимир Васильович у залі зібрань Імператорського університету Святого Володимира захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медицини на тему «Опыт систематического и клинического изучения расстройств речи при прогрессивном параличе», яка була затверджена 4 травня. Рецензентами дисертаційної роботи були такі видатні вчені, як професори університету І.О. Сікорський, К.Е. Вагнер, Ю.П. Лаудембах. За пропозицією попечителів Київського навчального округу від 29 жовтня 1901 р. В.В. Селецькому присвоєно вчене звання приват-доцента. Він був допущений до читання лекцій для студентів медичного факультету університету Святого Володимира з предмету нервових та душевних хвороб. У жовтні 1901 р. його нагородили орденом Святої Анни 3-го ступеня за відмінну службу батьківщині.

В.В. Селецький читав лекції для студентів медичного факультету спочатку на об'єднаній кафедрі нервових і душевних хвороб, а потім на організованій у 1903 р. кафедрі нервових хвороб, яку очолював професор М.М. Лапінський [1].

З 1912 р. Володимир Васильович — професор кафедри нервових хвороб Київського жіночого медичного інституту, яку він очолював до 1919 р. Од-

ночасно впродовж 1915—1916 рр. він викладав на кафедрі нервових хвороб медичного факультету університету Святого Володимира.

Після еміграції в 1918 р. професора М.М. Лапінського кафедру нервових хвороб медичного факультету Київського університету очолив В.В. Селецький і керував нею до 1922 р., коли у зв'язку з реорганізацією медичної освіти в Україні медичний факультет став самостійним навчальним закладом — Київським медичним інститутом. Кафедру нервових хвороб було розподілено на дві — факультетської і госпітальної неврології. Кафедру факультетської неврології Київського медичного інституту очолив Володимир Васильович і керував нею до 1950 р. [2].

Професор Селецький зробив вагомий внесок у розвиток вітчизняної неврології. Він описав симптом, названий на його честь, — «таза феномен»: під час згинання в колінному суглобі ноги пацієнта

в положенні на животі, тазова ділянка піднімається через виникнення різкого болю по ходу стегового нерва. Цей синдром спостерігається при попереково-крижовій радикулоалгії на рівні L2—L4 і невриті стегового нерва.

Наукові дослідження професора Селецького присвячені інфекційним захворюванням нервової системи, клінічним проявам пухлин головного мозку, питанням медичної психології та психіатрії. Він опублікував понад 60 наукових праць [1].

Помер В.В. Селецький у 1955 р., похований у Києві.

Співробітники кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця пам'ятають та пишуться своїми попередниками — М.М. Лапінським, В.В. Селецьким та ін., які зробили вагомий внесок у розвиток вітчизняної неврології і здобутки яких стали підґрунтям сучасної неврологічної науки.

*Підготувала Турчина Наталія Степанівна,  
доцент кафедри неврології  
Національного медичного університету  
ім. О.О. Богомольця*

## Література

1. Віничук С.М. Історія кафедри нервових хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.— К.: СТ-друк, 2005.— С. 82.

2. Маньковский Б.Н. К истории кафедры нервных болезней // Сто лет Киевского медицинского института (1841—1941).— К.: Медгиз, 1947.— С. 125—137.
3. Матеріали Державного архіву м. Києва.

До 170-річчя Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

## Засідання Науково-практичного товариства неврологів Києва

**17** березня 2011 року в приміщенні клубу Головного військового клінічного шпиталю МО України відбулося засідання Науково-практичного товариства неврологів Києва, присвячене 170-річчю Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. З доповідями виступили д. мед. н., проф. кафедри неврології НМУ Л.І. Соколова, к. мед. н., зав. відділення демієлінізуючих захворювань КМКЛ № 4 Т.О. Кобись, д. мед. н., доцент кафедри неврології НМУ О.А. Мяловицька. У своїй доповіді на тему «Сучасна тактика ведення хворих на розсіяний склероз» Л.І. Соколова відзначила вагомий внесок Київської неврологічної школи у вивчення різних аспектів цього найпоширенішого демієлінізуючого захворювання нервової системи. Серед неврологічних кафедр вищих медичних навчальних закладів України почесне місце належить кафедрі неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 170-річчя від дня заснування якого відзначається цього року. Більшість із присутніх на засіданні товариства неврологів опанували основи професії у стінах цього прославленого навчального закладу. Доповідачка нагадала, що засновником Київської неврологічної школи по праву вважається перший завідувач кафедри неврології медичного факультету університету Святого Володимира професор М.М. Лапінський. Його пояснення генезу спінальних автоматизмів знайшло подальший розвиток у вченні І.М. Сеченова про центральне гальмування, а отже, наблизило до розуміння рухових і рефлекторних феноменів розсіяного склерозу. Учень М.М. Лапінського, керівник кафедри нервових хвороб Київського медичного інституту професор Б.М. Маньковський узагальнив найважливіші аспекти патогенезу і клініки множинного дисемінованого склерозу. На базі клініки і кафедри створено Республіканський центр розсіяного склерозу, який очолив професор О.А. Ярош. З цього періоду проблема демієлінізуючих захворювань стала провідною науковою тематикою кафедри нервових хвороб. Розробка критеріїв ранньої діагностики розсіяного склерозу і впровадження нових підходів до його лікування пов'язані з науковою діяльністю нинішнього завідувача кафедри неврології НМУ професора С.М. Віничука, який разом зі співробітниками вивчав епідеміологію захворювання у ре-

гіонах України, впровадив у практику охорони здоров'я програму лікування розсіяного склерозу залежно від типу перебігу і стадії.

Л.І. Соколова зазначила, що розсіяний склероз залишається найпоширенішим серед хронічних демієлінізуючих захворювань. Він уражає людей молодого і середнього віку, спричиняє швидку інвалідизацію. У світі нині нараховується близько 3 млн хворих на розсіяний склероз, в Україні їх понад 19 тис. Це зумовлює не лише медичне, а й загальнодержавне соціальне значення проблеми. У доповіді висвітлено сучасні уявлення про етіопатогенез захворювання, основні і додаткові критерії діагнозу «розсіяний склероз». Діагностика має ґрунтуватися на міжнародних критеріях MacDonald (2005) з урахуванням шкали інвалідизації EDSS. Головними критеріями розсіяного склерозу є дисемінація вогнищ (оцінюють клінічно і за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ)) у просторі і часі, ураження «типових» систем. Для остаточного підтвердження діагнозу необхідно провести декілька етапів обстеження із залученням додаткових методів дослідження, насамперед — це МРТ з контрастуванням у динаміці, а також нейрофізіологічне дослідження викликаних зорових потенціалів. Високочутливим (86—96 % випадків розсіяного склерозу) методом, який досі рідко застосовують, є дос-



Доповідає проф. Л.І. Соколова

лідження ліквору для виявлення пулу олігоклонального імуноглобуліну G.

Лікування розсіяного склерозу здійснюють за трьома основними напрямками: лікування загострень, превентивна і симптоматична терапія. Основними засобами лікування, які змінюють перебіг розсіяного склерозу, є імуномодулювальні препарати. До цієї групи належать препарати бета-інтерферону та глатирамеру ацетат. За даними доказової медицини, призначення ефективної модифікуючої терапії на ранніх стадіях розсіяного склерозу дає змогу запобігти швидкому прогресуванню захворювання та уникнути ранніх незворотних неврологічних порушень. Безпечність та ефективність застосування препаратів у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом вивчали у багатоцентричних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. Отримані результати засвідчили зменшення частоти рецидивів і оцінки за шкалою EDSS на тлі лікування порівняно з групою, в якій не застосували модифікуючу терапію. Новим напрямом у терапії розсіяного склерозу є призначення препаратів моноклональних антитіл, спрямованих проти певної молекули імунної системи, що блокує процеси запалення, чинить нейропротекторну дію. Перший препарат цієї групи — наталізумаб (Tysabri) селективно блокує молекулу адгезії (альфа-4-інтегрин), запобігаючи проникненню лімфоцитів крізь гематоенцефалічний бар'єр. У доповіді були висвітлені показання, протипоказання і побічні дії зазначених методів терапії розсіяного склерозу, окреслено перспективи вивчення цього захворювання.

Т.О. Кобись у доповіді на тему «Діагностика і лікування хворих на розсіяний склероз в умовах Київського міського центру: проблеми, перспективи розвитку» відзначила, що серед чотирьох областей України з найбільшою захворюваністю на розсіяний склероз (Дніпропетровська, Харківська, Львівська і Київська) Київ і Київська область посідають перше місце у зв'язку з найбільшою кількістю пацієнтів. Станом на 01.01.2010 р. у м. Києві зареєстровано 1532 пацієнти. Високу медико-соціальну значущість проблеми розсіяного склерозу для України підтверджує той факт, що серед зареєстрованих хворих 84 % — це особи працездатного віку. Згідно з розрахунками, через 10 років від початку захворювання 50 % пацієнтів не зможуть займатися трудовою діяльністю, а через 25 років вони будуть прикуті до ліжка.

Попри песимістичні прогнози, останнє десятиріччя ознаменувалося суттєвим проривом щодо ранньої діагностики захворювання та ефективного патогенетичного лікування. Досвід Київського центру розсіяного склерозу підтвердив прогнозовану ефективність превентивної терапії препаратами інтерферону бета-1а та бета-1b, глатирамеру ацетатом, які застосовували у рамках Державної програми допомоги хворим на розсіяний склероз. У центрі використовують новітню методику МРТ-спектроскопії, цього року почали застосовувати нові перспективні напрями терапії, зокрема, препарат наталізумаб (Tysabri).

У доповіді на тему «Клінічно ізольований синдром демієлінізації як предиктор розвитку розсіяного склерозу» О.А. Мьяловицька повідомила, що у клінічну практику нещодавно ввійшов термін «клінічно ізольований синдром», який є першим клінічним епізодом і дає підставу спеціалістам запідозрити дебют розсіяного склерозу. Клінічно ізольований синдром — це гострий або підгострий неврологічний синдром, який розвивається протягом 24 год і більше. Він виявляється однобічним ретробульбарним невритом, поперечним мієлітом, синдромом Лермітта, між'ядерною офтальмоплегією, невралгією трійчастого нерва, пароксизмальною дизартрією, парезом м'язів. Більшість пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом мають високий ризик подальшого прогресування захворювання і швидкого наростання неврологічного дефіциту. Згідно з наведеними О.А. Мьяловицькою даними, у 80 % пацієнтів з розсіяним склерозом на початковій стадії захворювання спостерігається клінічно ізольований запальний процес у головному або спинному мозку. У 50—70 % випадків клінічно ізольованого синдрому уже під час першої МРТ виявляють множинні субклінічні вогнища демієлінізації. Виявлення на томограмі 9 вогнищ і більше, які не накопичують контрастну речовину, є важливою прогностичною ознакою переходу клінічно ізольованого синдрому в розсіяний склероз. Тому своєчасна діагностика клінічно ізольованого синдрому дає можливість оцінити ступінь ризику подальшого прогресування захворювання і є важливим аспектом сучасної клінічної неврології.

Представлені доповіді викликали жвавий інтерес в аудиторії. Було запропоновано продовжити ознайомлення лікарів-неврологів м. Києва з новими даними з проблеми розсіяного склерозу, а також з різними підходами до його лікування.

*Підготувала к. мед. н. Т.А. Довбонос*



## К 70-летию Станислава Константиновича Евтушенко

Станислав Константинович Евтушенко родился 11 апреля 1941 г. в г. Донецке. После окончания Донецкого медицинского института (1964) работал врачом-невропатологом медсанчасти шахты № 18 в г. Снежное. В 1967 г. был переведен на должность ординатора областной клинической больницы им. М.И. Калинина, а в 1970 г. назначен заведующим неврологическим отделением этой же больницы. В 1971 г. С.К. Евтушенко защитил кандидатскую диссертацию по проблеме невро-ревматизма. С 1976 г. — ассистент, а с 1980 г. — доцент кафедры нервных болезней Донецкого медицинского института. В 1985 г. Станислав Константинович защитил докторскую диссертацию на тему «Неврологические проявления аллергии» по двум специальностям: нервныe болезни и иммунология и аллергология.

Профессор С.К. Евтушенко — ученик известного невролога профессора Бориса Сергеевича Агте. По специальности «иммунология» он стажировался в академической группе академика РАМН Р.В. Петрова (Москва).

На протяжении своей 47-летней трудовой деятельности Станислав Константинович проявил себя как высококвалифицированный невролог, отлично разбирающийся в смежных специальностях, и как эрудированный врач. Он имеет высшие врачебные категории по детской и общей неврологии, организации здравоохранения, рефлексотерапии.

Основным научным направлением проф. С.К. Евтушенко, которое принесло ему признание, является изучение взаимосвязи нервной и иммунной

систем. Им впервые описана клиническая модель нейрогенного иммунодефицита, разработаны критерии его диагностики и терапии. Работы Станислава Константиновича легли в основу нового направления в науке — клиническая нейроиммунология и иммунореабилитология органических заболеваний нервной системы у детей и взрослых.

Научные достижения, авторитет, компетентность позволили проф. С.К. Евтушенко организовать и возглавить (1986) первую в Украине кафедру детской неврологии факультета последипломного образования в Донецком медицинском институте. Впоследствии на кафедре был организован курс клинической нейроиммунологии и педиатрической рефлексотерапии.

Высокая врачебная эрудиция, талант и научная прозорливость способствовали тому, что С.К. Евтушенко впервые в Украине стал заниматься проблемой цереброваскулярной патологии при антифосфолипидном синдроме у женщин и детей (родившихся от матерей с антифосфолипидным синдромом). По материалам исследований были защищены две кандидатские диссертации (2004, 2005). Также первыми в Украине вышли его труды: «Ишемические (кардиогенные и гетерогенные) инфаркты мозга, или Актуальные вопросы кардионеврологии» (1998), «Инсульты у детей» (2001), «Клиническая электроэнцефалография у детей» (в соавторстве с А.А. Омельяненко, 2005), «Соединительно-тканная дисплазия в неврологии и педиатрии» (в соавт. с Е.В. Лисовским и О.С. Евтушенко, 2008), «Синдром вялого ребенка» (в соавт. с Е.П. Шестовой, Т.М. Мо-

розовой, О.С. Евтушенко, 2009) и первая монография в Европе — «Рассеянный склероз у детей» (в соавт. М.А. Москаленко, Киев, 2009, 285 с.).

С.К. Евтушенко одним из первых (как нейроиммунолог) в начале возникновения эпидемии ВИЧ начал заниматься проблемой нейроСПИДа, а уже в 1998 г. появилась его статья о психоневрологических проявлениях нейроСПИДа. В 2001 г. впервые в Украине на основе собственных наблюдений издал методические рекомендации под грифом МОЗ Украины «Неврологические проявления ВИЧ и СПИД».

Руководя клиникой ангионеврологии при Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины, Станислав Константинович совместно с ангиохирургами разработал методологию медикаментозной и хирургической профилактики инсультов, обусловленных патологией прецеребральных сосудов. Заслуга проф. С.К. Евтушенко заключается в том, что он смог создать творческий тандем невролога и ангиохирурга, и в этом тандеме ключевая роль в до- и послеоперационный период отведена неврологу. Сегодня его ученики разрабатывают чрезвычайно важную проблему для практической неврологии — проблему бессимптомных стенозов сонных артерий.

Станислав Константинович является автором 750 научных работ (в том числе 15 монографий, 12 изобретений, многочисленных пособий и методических рекомендаций). Под его руководством выполнено 30 кандидатских и 1 докторская диссертации. В 2005 г. проф. С.К. Евтушенко организовал «Международный неврологический журнал» и является его главным редактором. Журнал включен в перечень специализированных изданий Украины и внесен в Европейский индекс цитирования.

С 1986 г. проф. С.К. Евтушенко и его учениками проведено 7 международных симпозиумов, 14 научно-практических конференций по актуальным вопросам неврологии и нейроиммунологии, в 1994 г. — I Международный конгресс детских неврологов по интенсивным технологиям реабилитации церебрального паралича, а в 2000 г. — впервые в Европе и СНГ международный симпозиум «Инсульты у детей». В работе этих форумов приняли участие представители из 35 стран мира.

Свой научный и педагогический опыт Станислав Константинович передает ученикам и врачам-курсантам. Его учениками являются проф. Г.А. Пенина (Россия), проф. В.Н. Ефименко (Россия), проф. В.Ю. Николенко (Украина).

Сегодня проф. С.К. Евтушенко разрабатывает новые направления для интенсификации педагогического процесса. Его лекции всегда насыщены новыми данными и отлично иллюстрированы. На основе снятых им лично 200 видеосюжетов различных заболеваний нервной системы у детей и взрослых создано иллюстрированное учебное пособие «Основы видеоневрологии», которое автор

активно внедряет в диагностический и педагогический процесс.

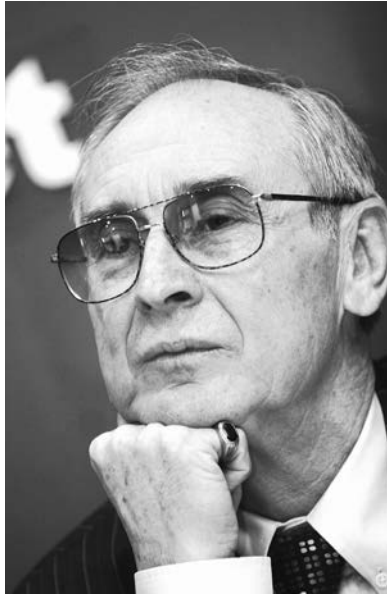
Впервые в Украине было организовано обучение врачей по клинической нейроиммунологии. Сегодня на кафедре функционируют все виды последипломного образования: интернатура, тематическое усовершенствование, предаттестационные циклы, клиническая ординатура, очная и заочная аспирантура.

Проф. С.К. Евтушенко — активный сторонник обучения и стажировки сотрудников в ведущих клиниках и лабораториях страны и за рубежом и их участия в различных форумах. Станислав Константинович учился и пополнял свои знания в известных клиниках: Киева, Москвы, Санкт-Петербурга, Риги, Вильнюса; стажировался в США (клиника братьев Мейо), Эдмонтоне (Канада), Венгрии, Израиле, Франции, Германии, Чехии и других странах.

С.К. Евтушенко является членом международной ассоциации детских неврологов, Всемирной организации по борьбе с инсультами, международной экспертной группы по рассеянному склерозу и инсультам у детей, президиума Украинского общества неврологов и психиатров, а также членом редколлегии и редакционных советов 5 отечественных и 7 международных журналов. С 1996 г. Станислав Константинович — академик Академии наук Высшего образования Украины. Награжден академическими знаками, медалью Ярослава Мудрого и орденом Святого Владимира. Заслуженный деятель науки и техники Украины (1996), лауреат Государственной премии Украины (2000). Награжден орденом «За заслуги» III степени (2001). Отличник здравоохранения (1974) и отличник высшего образования (2008). По итогам 2010 г. решением ученого Совета Кембриджского университета проф. С.К. Евтушенко вошел в список 100 лучших нейропедиатров мира.

Станислав Константинович обладает также писательским талантом. В 2001 г. вышла его книга «Моя профессия — невролог». Подтверждением его мудрости и прозорливости является наличие в книге главы «Мои прогнозы развития неврологии и клинической нейроиммунологии до 2051 г.». Многие его предсказания сбываются, поскольку они основаны на глубоком научном анализе, компетентности, профессионализме и, конечно, на отличном знании своего предмета. В определенной степени эти предсказания могут служить основой для многих НИР в неврологии.

*Сотрудники кафедры детской и общей неврологии, клиник ОДКБ, ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН Украины, центра нейрореабилитации, редакционная коллегия «Украинского неврологического журнала» поздравляют Станислава Константиновича со славным юбилеем, желают здоровья, творческого вдохновения и долголетия.*



## До 70-річчя Георгія Миколайовича Дранніка

**16** березня 2011 року виповнилося 70 років видатному українському вченому, лікарю, професору Георгію Миколайовичу Дранніку.

Георгій Миколайович Драннік у 1965 р. закінчив з відзнакою Харківський медичний інститут. З 1965 до 1971 р. працював лікарем-біохіміком у клінічному санаторії «Конча-Заспа», м. Київ. У 1968—1971 рр. — аспірант, з 1971 р. — молодший науковий співробітник, з 1976 р. — старший науковий співробітник, з 1981 р. — завідувач лабораторії імунології Інституту урології та нефрології АМН України. У 1980 р. захистив докторську дисертацію на тему «Механізми відторгнення алогенної нирки і можливості диференційованої на них дії». В 1986 р. Георгій Миколайович отримав вчене звання професора.

Початок наукової діяльності Г.М. Дранніка пов'язаний з розробкою питань трансплантаційної імунології та впровадженням у клінічну практику пересадки нирки як нового методу лікування хронічної ниркової недостатності. У своїй докторській дисертації він уперше показав можливість та розкрив механізм розвитку надшвидкого відторгнення ниркового алотранспланта під впливом передіснуючих протиниркових аутоантитіл; довів взаємозв'язок імунних та гемокоагуляційних процесів у патогенезі відторгнення пересадженої нирки; розробив та впровадив у клінічну практику комплекс методів, які дають змогу здійснювати моніторинг за станом реципієнтів у перед- та посттрансплантаційний період.

Значний науковий внесок професора Г.М. Дранніка та його учнів у розробку інших важливих проблем медичної науки: імунопатогенетичні механізми розвитку гострого і хронічного гломерулонефриту, імунокорекція неспецифічних запальних захворювань нирок і передміхурової залози; механізми імунозалежних форм безпліддя у сім'ї; взаємозв'язок між антигенами системи HLA і схильністю до уронефрологічних захворювань. Дослідження цих питань є піонерськими в Україні і відрізняються новизною та оригінальністю. Вони дали змогу встановити низку чинників ризику зазначених патологій, розробити та вдосконалити методи комбінованої терапії із застосуванням імунотропних препаратів.

З 1987 р. Г.М. Драннік починає активно працювати над розвитком в Україні служби клінічної та лабораторної імунології, очолює на загальних засадах створений уперше в Україні науково-дослідний Центр клінічної імунології АН та МОЗ України. За його безпосередньої участі створено лабораторії клінічної імунології в Києві, Рівному, Черкасах, Чернігові, Житомирі, Львові, Тернополі, Запоріжжі, Луганську. Він розробив кваліфікаційні вимоги для лаборанта-імунолога та клінічного імунолога, затверджені МОЗ України в 1993 р. У період з 1992 до 2004 р. Георгій Миколайович — головний фахівець МОЗ України з питань клінічної та лабораторної імунології, а з 2001 до 2010 р. — голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки створено та впроваджено в практику охорони здоров'я службу клінічної імуно-

логії (накази МОЗ № 104 від 1998 р. та № 422 від 2002 р.). На сьогодні за активної участі Г.М. Дранніка майже в усіх областях України створено обласні медичні центри клінічної імунології.

З 1987 р. до тепер наукові дослідження, які проводяться Георгієм Миколайовичем та його учнями, пов'язані з такими фундаментальними проблемами, як епідеміологія вторинних імунодефіцитів в Україні, вплив шкідливих чинників екології на імунний статус населення; імунопатогенез хронічного урогенітального хламідіозу та рецидивуючого герпесу; імунні механізми atopічного дерматиту; розробка способів імунокорекції у хворих з імунозалежною патологією.

Г.М. Драннік — засновник української наукової школи клінічної імунології, а його учні продовжують наукові розробки з різних питань експериментальної та клінічної імунології.

Георгій Миколайович став засновником (1994) та першим керівником кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Він розробив першу програму викладання дисципліни, а згодом — і навчальної програми викладання відповідно до вимог Болонської угоди; виступив автором перших навчальних посібників (1999; 2003; 2006; 2010) та першого підручника з клінічної імунології та алергології українською мовою (2006); підготував кадри вищої кваліфікації. Як завідувач опорної кафедри (з 1997 р.) бере активну участь у створенні кафедр (курсів) клінічної імунології та алергології та підготовці кадрів у всіх вищих медичних навчальних закладах України III та IV рівня акредитації.

Крім того, професор Г.М. Драннік як лікар вищої кваліфікації проводить велику діагностично-лікувальну роботу, консультуючи хворих з імунозалежною патологією з усієї України.

Науково-педагогічну та лікувальну діяльність Георгій Миколайович плідно пов'язує з громадською

діяльністю. У 1998 р. він створює Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ) і досі залишається його президентом. У 1998 р. Г.М. Драннік заснував і став головним редактором першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і практика», який внесено до переліку наукових фахових видань України. З 1995 до 2011 р. Георгій Миколайович як голова оргкомітету підготував та провів 27 науково-практичних форумів, серед них — два національних конгреси, 3 міжнародні школи та 22 всеукраїнські конференції з питань клінічної імунології та алергології.

Під керівництвом професора Г.М. Дранніка підготовлено 9 докторів та 27 кандидатів медичних наук. Він автор підручника, 3 посібників, 7 монографій, близько 600 наукових праць, 11 авторських свідоцтв, 38 деклараційних патентів на винахід або на корисну модель.

Георгій Миколайович — член правління наукового товариства СНД з алергології та клінічної імунології, Європейської академії алергології та клінічної імунології, Американського коледжу алергології, астми та імунології, Всесвітньої організації алергологів та Американського товариства клінічної імунології. Нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1979), Почесною грамотою Президії АМН України (2002), грамотою Всесвітньої організації алергологів (2006). Г.М. Драннік — почесний професор Харківського національного медичного університету (2007).

*Колектив Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації, лабораторії імунології, редакційна колегія «Українського неврологічного журналу» вітають Г.М. Дранніка з визначною датою та бажають міцного здоров'я, наснаги, успіху в усіх починаннях та сімейного щастя.*

**Шановні читачі!**

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у **2011 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 168, передплатний індекс 96474; вартість одного номера — 21 гривня 76 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. У призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.



Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:				Контролер:				Бухгалтер:				Касир:															

Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:						МФО банку:																	
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:				Контролер:				Бухгалтер:				Касир:															

Заява на переказ готівки

Квитанція

# Український неврологічний журнал

## Анкета читача

Прізвище, ім'я, по батькові \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Спеціальність \_\_\_\_\_

Спеціалізація \_\_\_\_\_

Науковий ступінь та звання \_\_\_\_\_

Категорія \_\_\_\_\_

Місце роботи \_\_\_\_\_

Посада \_\_\_\_\_

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Домашня адреса \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Службовий телефон \_\_\_\_\_

Домашній телефон \_\_\_\_\_

Адреса електронної пошти (e-mail) \_\_\_\_\_

Чи зацікавлені ви у публікуванні своїх статей  
в «Українському неврологічному журналі»? \_\_\_\_\_

Підпис \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**Заповнену анкету відправте поштою на адресу:  
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
Редакція «Українського неврологічного журналу»**



## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методиці їхнього проведення Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3—5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо у статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета», «Матеріали і методи», «Результати», «Висновки»;
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути ідентичними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подають в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, **табл. 1**, **рис. 2**.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

**Статті надсилати на адресу:**

**01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.**

**E-mail: vitapol@i.com.ua.**