

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

O. O. Bogomolets National Medical University

Український неврологічний журнал

№ 2 (43)
2017

Науково-практичне спеціалізоване 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 № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в наукометричних
системах РІНЦ та Google Scholar

Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова»,
матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2017

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напреєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

О. А. Мяловицька (Київ)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. Кузнецов (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

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 № 15-ВР від 26.06.2017 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

(44) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: journals@vitapol.com.ua,

vitapol@i.com.ua

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. 10,00

Замовлення № 0217N

Наклад – 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 29.06.2017 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2017 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2017

Передплатний індекс 96474

www.ukrneuroj.com.ua www.vitapol.com.ua

ОГЛЯДИ

- 7** Експериментальне встановлення зв'язків між порушеннями ліпідного обміну та мозкового кровообігу
Н. С. ТУРЧИНА
Experimental study on the correlation of lipid metabolism impairment and cerebral blood circulation
N. S. TURCHYNA
- 12** Основні патогенетичні механізми процесу демієлінізації в центральній нервовій системі та можливості його корекції
Л. Д. ПІЧКУР, С. А. ВЕРБОВСЬКА, С. Т. АКИНОЛА, Г. Є. ЧИТАЄВА
Basic pathogenetic mechanisms of demyelination in the central nervous system and its correction limitations
L. D. PICHKUR, S. A. VERBOVS'KA, S. T. AKINOLA, G. E. CHITAEVA
- 20** Перспективи імплементації стратегії зниження шкоди у сферу охорони здоров'я сучасної України
В. В. КОРОЛЕНКО
Prospects of implementation of harm reduction strategy in health care of contemporary Ukraine
V. V. KOROLENKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 25** Структурно-функціональна характеристика ішемічних інсультів у больних с інтракраніальним атеросклерозом
О. Е. ДУБЕНКО, В. В. ЛЕБЕДИНЕЦ, П. В. ЛЕБЕДИНЕЦ, Д. П. КОВАЛЕНКО, Т. І. НЕСТЕРЕНКО
The structurally and functional characteristic of ischaemic stroke in patients with intracranial atherosclerosis
O. E. DUBENKO, V. V. LEBEDYNETS, P. V. LEBEDYNETS, D. P. KOVALENKO, T. I. NESTERENKO
- 31** Клинико-параклинические и нейропсихологические особенности у больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом
А. А. КОЗЬОЛКИН, Л. В. НОВИКОВА
Clinical-paraclinical and neuropsychological features among patients with recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke
O. A. KOZYOLKIN, L. V. NOVIKOVA
- 40** Нейрогормональные критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в ранний восстановительный период мозгового полушарного ишемического инсульта
С. О. МЕДВЕДКОВА
Neurohormonal criteria for neurological deficit level prediction in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke
S. O. MEDVEDKOVA
- 45** Чинники ризику виникнення спастичних форм дитячого церебрального паралічу залежно від гестаційного віку немовляти
В. В. АБРАМЕНКО, О. Є. КОВАЛЕНКО
Risk factors of the spastic forms of the infantile cerebral palsy depending on the infant age gestation
V. V. ABRAMENKO, O. E. KOVALENKO
- 50** Якість життя дітей з медулобластомами мозочка після комбінованого лікування
В. В. МОРГУН, Л. М. ВЕРБОВА, Л. Л. МАРУЩЕНКО, А. В. ШАВЕРСЬКИЙ, М. О. МАРУЩЕНКО
Quality of children's life with cerebellar medulloblastoma after combined treatment
V. V. MORGUN, L. M. VERBOVA, L. L. MARUSHCHENKO, A. V. SHAVERSKY, M. O. MARUSHCHENKO
- 56** Чи допомагає електроенцефалографічне дослідження диференціювати органічні та функціональні зміни в пацієнтів з наслідками черепно-мозкової травми?
Л. Л. ЧЕБОТАРЬОВА, О. С. СОЛОНОВИЧ
Does electroencephalographic study help to differentiate organic and functional changes in patients with the effects of traumatic brain injury?
L. L. CHEBOTARIOVA, O. S. SOLONOVICH

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

63 Ефективність зварного з'єднання ушкодженого периферичного нерва щура за даними оцінки функціонального індексу сідничного нерва

В. І. ЦИМБАЛЮК, В. Ю. МОЛОТКОВЕЦЬ, В. В. МЕДВЕДЕВ, Б. М. ЛУЗАН, Т. І. ПЕТРИВ

Efficiency weld the damaged peripheral nerve rat according to estimates sciatic nerve functional index

V. I. TSYMBALIUK, V. Yu. MOLOTKOVETS, V. V. MEDVEDIEV, B. M. LUZAN, T. I. PETRYV

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

69 Случай диагностики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) в сочетании с миотонической дистрофией Россолимо — Штейнерта — Куршмана

И. А. ГРИГОРОВА, К. А. ЛЕЩЕНКО, Ю. В. СЕВЕРИН, И. В. БУТ

Diagnostics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL syndrome) in combination with Rossolimo — Curschmann — Steinert myotonic dystrophy

I. A. GRYGOROVA, K. A. LESHCHENKO, Yu. V. SEVERYN, I. V. BUT

75 Клінічні підходи до трактування результатів дослідження вертеброгенної мієлопатії на різних рівнях спинного мозку

З. І. ЗАВОДНОВА, М. Г. МАТЮШКО

Clinical approaches to interpretation of research results vertebrotoxic myelopathy at different levels of the spinal cord

Z. I. ZAVODNOVA, M. G. MATIUSHKO

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

79 V Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики» (16—17 березня 2017 року, Харків)

Підготувала В. Ю. ШАНДЮК

*V National Congress of Neurologists, Psychiatrists and Narcologists of Ukraine**«Neurological, psychiatric and narcological treatment in Ukraine: development trends and challenges» (16—17 March 2017, Kharkiv)**Prepared by V. Yu. SHANDYUK*

80 XIX Міжнародна конференція «Вікова стратегія профілактики, терапії та реабілітації в неврології» (25—27 квітня 2017 року, Трускавець)

Підготувала С. В. РОГОЗА

*XIX International Conference «Age-based strategy of prevention, treatment and rehabilitation in neurology» (25—27 April 2017, Truskavets)**Prepared by S. V. ROGOZA*

82 Третя конференція Європейської інсультної організації (16—18 травня 2017 року, Прага, Чехія)

Підготувала К. В. АНТОНЕНКО

*3rd European Stroke Organization Conference (16—18 May 2017, Prague, Czech Republic)**Prepared by K. V. ANTONENKO*

84 Оголошення

85 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Н. С. ТУРЧИНА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Експериментальне встановлення зв'язків між порушеннями ліпідного обміну та мозкового кровообігу

Наведено дані щодо вивчення атеросклеротичних змін в експерименті. Описано експериментальні моделі, які максимально точно демонструють особливості судинних ускладнень у людей, що має важливе значення для розуміння патофізіологічних механізмів виникнення та прогресування атеросклерозу.

Ключові слова: атеросклероз, експеримент.

Є багато гіпотез, які пояснюють виникнення атеросклерозу. Більшість з них зводиться до пошкодження ендотелію судин (спричиненого дією механічних, хімічних, інфекційних агентів), зміни ліпопротеїнового профілю, підвищеної активності імунної системи і неопластичних змін у стінці судини [8]. Проте загально визнаного пояснення патогенезу атеросклеротичного процесу досі не існує.

Порушення ліпідного обміну — один з найважливіших чинників ризику розвитку атеросклерозу. Численні клінічні та експериментальні наукові дослідження переконливо доводять, що будь-яка дисліпідемія може спричинити виникнення і розвиток атеросклерозу [5, 7, 17]. Дисліпідемія полягає у зниженні вмісту α -ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) при підвищенні рівня β -ЛПВГ або ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і пре- β -ліпопротеїнів, або ліпопротеїнів дуже низької густини. Різним типам дисліпідемій притаманний різний атерогенний потенціал. Найбільший атерогенний вплив чинить гіперліпідемія [10].

Результативність клінічних досліджень щодо вивчення патогенезу атеросклерозу часто обмежується через неоднорідність вибірки, наявність численних супутніх захворювань і різноманітність чин-

ників ризику в пацієнтів. Вивчення патогенезу атеросклерозу в експерименті забезпечує чистоту його моделі за рахунок використання однієї лінії тварин, чітко визначених чинників ризику та однакової тривалості їх дії на організм [11].

Таким чином, використання експериментальних моделей, які максимально точно відтворюють особливості перебігу судинних ускладнень у людей, є важливим щодо розуміння патофізіологічних механізмів виникнення і прогресування атеросклерозу. Основна причина проблем, які виникають при застосуванні моделі експериментальної гіперліпідемії та атеросклерозу в щурів і мишей, — складність відтворення в експерименті на тваринах низки патологічних станів, які відповідають захворюванням людини [4].

Моделі ліпемії, відтворені в експериментальних тварин при введенні тритону WR 1339 і полосамеру 407 використовують для вивчення механізму розвитку атеросклерозу та для оцінки дії низки ліпідознижувальних препаратів (статинів і фібратів). Перевагою цих моделей є простота відтворення, низька токсичність полімерів, дозозалежний ефект сполук при відтворенні ліпемії різного ступеня вираження. Залишається незрозумілим співвідношення різних субфракцій ліпопротеїнів, особливо ЛПНГ, які відповідають за негативний проатеро-

© Н. С. Турчина, 2017

генний ефект, і ЛПВГ із захисним антиатерогенним ефектом в експерименті [6]. В. М. Логинова та співавт. провели порівняльне дослідження моделей ліпемії мишей, спричинених введенням тритону WR 1339 і полоксамеру 407 [9]. Використовували мишей ICR та CBA/C57BL. Тритон WR 1339 і полоксамер 407 вводили мишам одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 500 мг/кг. Обидві сполуки в однаковій дозі спричиняли різке збільшення концентрації загального холестерину і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові, значніше — при введенні полоксамеру 407. За висновками авторів, обидві моделі ліпемії демонструють значну схожість. Проте модель з полоксамером 407 продемонструвала вираженіший атерогенний ефект. Крім того, модель ліпемії з полоксамером 407 має перевагу, пов'язану з відсутністю пошкоджувальної дії на клітинні мембрани. Зміни ліпопротеїнів у моделі, спричиненій введенням тритону WR 1339 і полоксамеру 407, схожі з такими при дисліпопротеїнемії 2a/26, 3 типів у людини [9].

Відомо, що нормальні миші та щури не є ідеальними моделями для вивчення серцево-судинних захворювань, оскільки вони зазвичай мають дуже низький рівень загального холестерину і холестерину ЛПНГ, але високий вміст холестерину ЛПВГ. Властивість щурів і мишей підтримувати рівень холестерину навіть в умовах дієти з високим вмістом холестерину означає, що вони не схильні до захворювання атеросклерозом [28]. Можливість змінювати генотип мишей та виведення трансгенних або «нокаутних» мишей дала змогу створити адекватні моделі з мутаціями, які уповільнюють видалення ЛПНГ з крові, що збільшувало концентрацію ЛПНГ в кров'яному руслі [28]. Деякі з «нокаутних» мишачих моделей (миші з «нокаутом» рецептора ЛПНГ або аполіпопротеїну Е) мають підвищений рівень ЛПНГ у плазмі крові та значні атеросклеротичні ураження після 12-тижневої дієти, збагаченої холестерином (0,15—1,25 % за масою тіла). Причому в таких мишей дієта з високим вмістом мононенасичених жирів (оливкова олія) більше сприяла розвитку атеросклерозу, ніж дієта з високим вмістом насичених жирів (кокосова олія) і поліненасичених жирів (кукурудзяна і сафлорова олія) [22].

Таким чином, у мишей дієтарний атеросклероз зазвичай не розвивається. Проте завдяки сотням інбредних ліній мишей з добре встановленою генетичною картою, легкості отримання конгенних і рекомбінантних порід, мишачі моделі дедалі частіше використовують для вивчення атеросклеротичного процесу. Для розвитку гіперхолестеринемії (ГХЕ) до стандартного раціону мишей додають до 2 % холестерину, 0,5 % холевої кислоти або її солі, а також 15—20 % насичених жирних кислот, найчастіше у складі кокосової олії, яка містить до 71 % насичених жирних кислот і 19 % мононенасичених жирних кислот, або молочного жиру (так звана Western diet з 0,06 % холестерину і 21 % молочного жиру). Три-

валість утримування на таких дієтах становить від 2 тиж до 6—8 міс [13]. Проте пошкоджень бляшок і утворення тромбів у цих мишей не буває. Моделювання атеросклеротичного процесу в гризунів має низку недоліків. Розмір судин і гемодинамічні показники у мишей значно відрізняються від таких у людей, що створює обмеження в інтерпретації експериментальних даних [2]. У щурів і мишей немає плазмового білка СЕТР (білок, який транспортує ефіри холестерину), вони значною мірою резистентні до атерогенних впливів, частка фракції ЛПВГ у них становить близько 80 % від загального плазмового холестерину [13].

J. Shen та співавт. розробили нову модель для вивчення внутрішньочерепного атеросклерозу [31]. Дванадцятитижневі самці-щури Sprague-Dawley були розподілені на групу контролю (підтримання дієти) і групу тварин з високим вмістом холестерину (введення 1 % холестерину щоденно). Спостереження тривало 6 тиж. Протягом перших 2 тиж NG-нітро-L-аргініну метиловий ефір (L-NAME, 3 мг/мл) додавали в питну воду в групі тварин з високим вмістом холестерину, щоб спричинити зміни інтими, що робило щурів чутливими до атеросклерозу. Рівень ліпідів у крові, зокрема холестерину, ТГ, ЛПВГ і ЛПНГ, вимірювали через 3 і 6 тиж. Також вимірювали вміст CD68-клітин — запального маркера в межах стінок судини. Дієта з високим вмістом холестерину підвищувала в крові рівень класичних маркерів атеросклерозу (холестерину, ТГ, ЛПНГ) та знижувала вміст ЛПВГ, що посилювалося з часом. Показане збільшення потовщення інтими у внутрішній сонній, середній мозковій і базиллярній артеріях. Цей протокол також дав змогу збільшити рівень імунореактивності (CD68) у межах стінок судини. За висновками авторів, розроблена модель (з високим вмістом холестерину в дієті і введенням L-NAME) є ефективною для моделювання внутрішньочерепного атеросклерозу [31].

К. В. Фомина та співавт., припустивши, що атеросклероз — це автоімунне захворювання, при якому мішенню для автоімунної атаки є нативні ЛПНГ, спробували спричинити атеросклероз імунізацією щурів нативними ліпопротеїнами (нЛПНГ) людини [12]. Щури лінії Wistar були імунізовані нЛПНГ людини (Sigma) у складі неповного ад'юванту Фрейнда одноразово в дозі 200 мкг. Імунізація щурів нЛПНГ людини спричинила розвиток автоімунної реакції проти нЛПНГ, що супроводжувалося дисліпідемією — підвищенням рівня холестерину ЛПНГ та зниженням вмісту холестерину ЛПВГ, збільшенням об'єму периваскулярної та епікардіальної жирової тканини та атеросклеротичним ушкодженням стінки аорти. Це свідчить на користь гіпотези, що автоімунна реакція проти нЛПНГ є причиною розвитку атеросклерозу. Атеросклероз у щурів, спричинений імунізацією нЛПНГ людини, на думку авторів, — адекватна експериментальна модель атеросклерозу людини [12]. Високу значущість активності автоі-

мунного запалення для порушення функції ендотелію та ініціації атеросклеротичного процесу і відсутність значущості ГХЕ підтверджено результатами дослідження К. Sumiyoshi та співавт., проведеного на мишах з генетичним дефіцитом Fc-рецепторів, котрих утримували на 10-тижневій високожировій дієті [12]. Отримані дані свідчать, що в таких умовах вирішальну роль у пошкодженні стінки судини відігравала наявність імунних комплексів, а не рівень холестерину в крові. Як у контрольних, так і у піддослідних мишей рівень холестерину в крові підвищувався однаковою мірою, проте збільшення продукції супероксидного радикалу і порушення ендотеліозалежного розслаблення відзначено лише у мишей з наявністю Fc-рецепторів. Ці результати свідчать, що Fc-рецептор може відігравати провідну роль у формуванні ендотеліальної дисфункції через окисний стрес, спричинений ГХЕ [33].

ЛПНГ при окисненні — це активні стимулятори моноцитів, які у відповідь вивільняють активні речовини (фактори росту, прозапальні цитокіни, молекули клітинної адгезії), які сприяють агрегації тромбоцитів, вазоконстрикції та адгезії лейкоцитів, а отже, розвитку запального процесу в артеріальній стінці і прогресуванню атеросклерозу [27].

Показано, що генетична відсутність у мишей апобілка апоЕ або рецепторів ЛПНГ супроводжується вираженими порушеннями метаболізму ліпідів, ГХЕ і спонтанним розвитком атеросклерозу. Якщо ці зміни поєднувалися з відсутністю рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1-R) або із застосуванням їх блокаторів, то розвиток атеросклерозу різко уповільнювався, незважаючи на наявність ГХЕ і виражених системних ліпідних порушень. Це означає, що в таких умовах не так холестерин, як активація ренін-ангіотензинової системи, переважно тканинної, а не циркулюючої, визначає розвиток атеросклеротичного ураження [26, 30, 34]. При дефіциті апоЕ після введення барвника бромодеооксиуридину спостерігається його накопичення в місцях атеросклеротичного пошкодження судин, тоді як у апоЕ-позитивних мишей судинна стінка не накопичує маркер через відсутність судинного пошкодження [24].

На ендотеліоцитах експресуються два типи скавенджер-рецепторів окиснених, тобто модифікованих, ЛПНГ (мЛПНГ) — CD36 і LOX-1. У нормальних умовах ця експресія виражена слабо, але значно зростає при гіперліпідемії, артеріальній гіпертензії, дії ангіотензину II [14, 29]. Показано, що миші з гіперекспресією LOX-1 при утримуванні на жировій дієті характеризувалися різко порушеною функцією ендотелію, зниженням активності ендотеліальної синтетази оксиду азоту, зменшенням його продукції, послабленням вазомоторних, антиатерогенних і протизапальних властивостей ендотелію [14, 19, 33].

Збільшується кількість даних, які свідчать, що деякі інфекційні збудники є чинниками, які спричи-

няють розвиток атеросклерозу і гострої цереброваскулярної патології, а маркери запалення є предикторами гострої серцево-судинної патології. Неоднозначні результати досліджень взаємозв'язку між інфекцією та атеросклерозом, прагнення довести існування такого взаємозв'язку зумовили спроби змодельовати інфекція-асоційований атерогенез на тваринах [3, 18]. В експериментальній роботі М. В. Авдеевой та співавт. наведено дані про вплив різних інфекційних агентів на розвиток і прогресування атеросклерозу, зокрема про роль деяких збудників захворювань порожнини рота в деструкції і дестабілізації капсули атеросклеротичних бляшок [1]. М. Febbraio та R. L. Silverstein представили результати дослідження «нокаутних» мишей, на яких вивчали судинну біологію атеросклерозу і тромбозу [21]. Дослідження показало, що зв'язок інфекційних захворювань порожнини рота з атеросклерозом може бути опосередкований запальною реакцією, індукованою запальним білком CD36 і Toll-подібними рецепторами. Автори використовували в дослідженні рецептори ЛПНГ «нокаутних» мишей (1-ша група) і подвійні рецептори CD36/ЛПНГ «нокаутних» мишей (2-га група). У мишей 1-ї групи, заражених *Porphyromonas gingivalis*, атеросклеротичне ураження розвивалося інтенсивніше, ніж у неінфікованих тварин. У заражених мишей 2-ї групи не спостерігали прогресування атеросклерозу на відміну від заражених мишей 1-ї групи, що може свідчити про наявність кореляції між швидкістю атеросклеротичного ураження та кількістю CD36-клітин. Установлено, що поєднання вбитих нагріванням *Porphyromonas gingivalis* чи ліпополісахаридів *Porphyromonas gingivalis* з окисненими мЛПНГ або плазмою інфікованих мишей призвело до значної секреції інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β). Секреція ІЛ-1 β залежала від CD36 і ядерного фактора κ B. Таким чином, дослідження показало, що мікроорганізми дійсно здатні погіршити перебіг і прогресування атеросклерозу в мишей [21]. У дослідженні R. Sorrentino та співавт. продемонстровано можливість індукувати розвиток атеросклерозу інфекцією *S. pneumoniae* за відсутності ГХЕ [32].

Однією з можливих причин пошкодження артеріальної стінки і, як наслідок, розвитку атерогенезу є віруси герпесу. Ця теорія отримала обґрунтування завдяки експериментам С. G. Fabricant та співавт. [20], А. Lucas та співавт. (1998) [25], які продемонстрували, що вірус Марека (герпес-вірус птахів) спричиняє атеросклеротичні зміни у курчат [20, 25]. Розумінню проблеми герпес-асоційованого атеросклерозу сприяють експериментальні дослідження. Так, інформативними виявилися експерименти з мишами, в яких відсутні аполіпропротеїни Е. D. G. Alber та співавт. продемонстрували, що зараження мишачим γ -герпес-вірусом-68 призводить до атеросклерозу в мишей з відсутністю аполіпропротеїну Е [15]. D. G. Alber та співавт. (2002) провели дослідження, яке довело, що розвиток атеро-

склерозу є результатом специфічного вияву певної вірусної інфекції, а не системної імунної відповіді на наявність будь-якого герпес-вірусу [16].

Таким чином, моделювання атеросклеротичного процесу — незамінний підхід у сучасних дослідженнях при вивченні механізмів, які детермінують атерогенні пошкодження органів і тканин. Особливе значення має використання модельних тварин при розробці нових терапевтичних схем, спрямованих не лише на зниження рівня ліпідів у крові, а і на стимуляцію регенерації пошкоджених судин і органів. Генетичні маніпуляції, зміна режиму харчування, складу раціону та застосування препаратів, котрі впливають на обмінні процеси, дає змогу отримати у лабораторних тварин атеросклеротичні пошкодження, схожі з такими у людей. Роль вірусів

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Авдеева М. В., Самойлова И. Г., Щеглов Д. С. Патогенетические аспекты взаимосвязи инфекционных заболеваний ротовой полости с развитием и прогрессированием атеросклероза и возможности их комплексной профилактики // Журн. инфектол. — 2012. — № 4 (3). — С. 30—34. doi:http://dx.doi.org/10.22625/2072—6732—2012—4-3-30-34.
2. Аршинов А. В., Гончарова Ю. А., Маслова И. Г. Значение инфекции и воспаления в развитии атеросклероза. история проблемы, механизмы прогрессирования // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — № (1). — С. 7—12.
3. Борисов А. В., Семак А. Е., Чураков А. В. Роль инфекции в патогенезе церебрального атеросклероза и инфаркта мозга // Воен. медицина. — 2011. — № (4). — С. 99—105.
4. Демидова М. А., Волкова О. В., Егорова Е. Н., Савчук И. А. Моделирование атерогенеза гиперлипидемии у кроликов // Совр. пробл. науки и образования. — 2011. — № (3). — С. 14—19.
5. Карпова А. А., Непомнящих Р. Д., Рейдер Т. Н. Особенности липидного спектра у пациентов с атеросклерозом различной локализации // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2013. — № 155 (6). — С. 679—681.
6. Короленко Т. А., Васильева Е. Д., Черканова М. С., Тузикова Н. А. Изменения фракционного состава липопротеинов сыворотки крови мышей и крыс при липемии, вызванной Тритонем WR 1339 // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2010. — № 149 (5). — С. 499—502.
7. Кузнецов В. В., Гуляев Н. И., Павлович И. М. Атеросклероз и дислипидемии. Ч. 1. Атеросклероз: определение, этиология, роль липидов в патогенезе атеросклероза // Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости. — 2012. — № (1). — С. 21—30.
8. Латфуллин И. А. Атеросклероз: краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики. — Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. — 142 с.
9. Логинова В. М., Тузиков Ф. В., Тузикова Н. А., Короленко Т. А. Сравнительная характеристика моделей липемии, вызываемых введением тритона WR-1339 и полоксамера 407, у мышей // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2013. — № 155 (2). — С. 255—258.
10. Николаевский Е. Н. Атеросклероз: факторы риска, клиническая картина и современная диагностика // Справочник фельдшера и акушерки. — 2015. — № (7). — С. 20—31.
11. Турмова Е. П. Атеросклероз: иммуногенетические и метаболические звенья патогенеза: клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — Челябинск, 2015. — 41 с.
12. Фомина К. В., Меньшиков И. В., Кузнецова Е. И. Новая экспериментальная модель атеросклероза у крыс // Вестн. Урал. мед. акад. науки. — 2012. — № (4). — С. 175.
13. Южик Е. И., Лушникова Е. Л. Медико-биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса // Фундам. исследования. — 2012. — № (10). — С. 176—183.
14. Akhmedov A., Rozenberg I., Paneni F. et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35 (40). — P. 2839—2848. doi:10.1093/eurheartj/ehf532.
15. Alber D. G., Powell K. L., Vallance P. et al. Herpesvirus infection accelerates atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse // Circulation. — 2000. — Vol. 102 (7). — P. 779—785.
16. Alber D. G., Vallance P., Powell K. L. Enhanced atherogenesis is not an obligatory response to systemic herpesvirus infection in the apoE-deficient mouse: comparison of murine gamma-herpesvirus-68 and herpes simplex virus-1 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22 (5). — P. 793—798.
17. Chroni A., Leonarditis G., Karlsson H. Lipids and lipoproteins in atherosclerosis // J. Lipids. — 2011. — Vol. 2011. — P. 160104. doi: 10.1155/2011/160104.
18. Edvinsson M., Talkvist J., Nyström-Rosander C., Ilbäck N. G. Cholesterol uptake in the mouse aorta increases during Chlamydia pneumoniae infection // Pathog. Dis. — 2017. — Vol. 75 (1). doi: 10.1093/femspd/ftx004.
19. Eichhorn B., Muller G., Leuner A. et al. Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet // Cardiovasc. Res. — 2009. — Vol. 82 (3). — P. 493—502. doi: 10.1093/cvr/cvp089.
20. Fabricant C. G., Fabricant J., Litrenta M. M., Minick C. R. Virus-induced atherosclerosis // J. Exp. Med. — 1978. — Vol. 148 (1). — P. 335—340.
21. Febbraio M., Silverstein R. L. CD36. — P. implications in cardiovascular disease // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 39 (11). — P. 2012—2030.
22. Jawien J. The role of an experimental model of atherosclerosis: apoE-knockout mice in developing new drugs against atherogenesis // Curr. Pharm. Biotechnol. — 2012. — Vol. 13 (13). — P. 2435—2439.
23. Hu C., Dandapat A., Sun L. et al. LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet // Cardiovasc. Res. — 2008. — Vol. 79 (2). — P. 287—293. doi: 10.1093/cvr/cvn110.
24. King V. L., Hatch N. W., Chan H. W. et al. A murine model of obesity with accelerated atherosclerosis // Obesity (Silver Spring). — 2010. — Vol. 18 (1). — P. 35—41. doi: 10.1038/oby.2009.176.
25. Lucas A., Dai E., Liu L. Y., Nation P. N. Atherosclerosis in Marek's disease virus infected hypercholesterolemic roosters is reduced by HMGCoA reductase and ACE inhibitor therapy // Cardiovasc. Res. — 1998. — Vol. 38 (1). — P. 237—246.

26. Mueller C. F., Nickenig G. Angiotensin II: one driving force behind atherogenesis // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51 (2). — P. 175—176.
27. Poledne R., Jurčiková-Novotná L. Experimental models of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis // *Physiol. Res.* — 2017. — Vol. 66 (suppl. 1). — P. S69-S75.
28. Mayer F. J., Binder C. J., Wagner O. F. et al. Combined effects of inflammatory status and carotid atherosclerosis: A 12-year follow-up study // *Stroke*. — 2016. — Vol. 47 (12). — P. 2952—2958.
29. Retraction: Hypercholesterolemia promotes a CD36-dependent and endothelial nitric-oxide synthase-mediated vascular dysfunction // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288 (9). — P. 6584. doi: 10.1074/jbc.A113.202465.
30. Sendra J., Llorente-Cortés V., Costales P. et al. Angiotensin II upregulates LDL receptor-related protein (LRP1) expression in the vascular wall: a new pro-atherogenic mechanism of hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 78 (3). — P. 581—589. doi: 10.1093/cvr/cvn043.
31. Shen J., Stevenson J., Geng X. et al. A new clinically relevant model for intracranial atherosclerosis in rats // *Neurol. Res.* — 2016. — Vol. 38 (9). — P. 817—822. doi: 10.1080/01616412.2016.1211232.
32. Sorrentino R., Yilmaz A., Schubert K. et al. A single infection with *Chlamydia pneumoniae* is sufficient to exacerbate atherosclerosis in ApoE deficient mice // *Cell. Immunol.* — 2015. — Vol. 294 (1). — P. 25—32. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.007.
33. Sumiyoshi K., Mokuno H., Iesaki T. et al. Deletion of the Fc receptors gamma chain preserves endothelial function affected by hypercholesterolaemia in mice fed on a high-fat diet // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 80 (3). — P. 463—470. doi: 10.1093/cvr/cvn206.
34. Wassmann S., Czech T., Van Eickels M. et al. Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E/angiotensin II type 1A receptor double-knockout mice // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110 (19). — P. 3062—3067.

Н. С. ТУРЧИНА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Експериментальне изучение взаимосвязей между нарушениями липидного обмена и мозгового кровообращения

Приведены данные об изучении атеросклеротических изменений в эксперименте. Описаны экспериментальные модели, которые максимально точно демонстрируют особенности сосудистых осложнений у людей, что имеет важное значение для понимания патофизиологических механизмов возникновения и прогрессирования атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, эксперимент.

N. S. TURCHYNA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Experimental study on the correlation of lipid metabolism impairment and cerebral blood circulation

In this article, we investigated the atherosclerosis changes in the experiment. The existing experimental models, which reflect the peculiarity of vessel complications in people, are described. This study is important for understanding of the pathophysiological mechanisms governing occurrence and progression of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, experiment.



Л. Д. ПІЧКУР, С. А. ВЕРБОВСЬКА, С. Т. АКІНОЛА, Г. Є. ЧИТАЄВА

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

Основні патогенетичні механізми процесу демієлінізації в центральній нервовій системі та можливості його корекції

Проблема демієлінізувальних захворювань і насамперед розсіяного склерозу — одна з актуальних у неврології. Захворювання зазвичай виникає в осіб молодого і працездатного віку, має ремісивний первинно- або вторинно-прогресивний перебіг, спричиняє стійку інвалідизацію хворих, порушення їх соціальної адаптації. У патогенезі розсіяного склерозу виділяють імунозалежні та імунезалежні механізми. Незважаючи на численні дослідження, деякі з них остаточно не з'ясовані. Висвітлено сучасні уявлення про основні механізми демієлінізації структур ЦНС, умови і можливість ремієлінізації, методи нейропротекції та прискорення ремієлінізації для відновлення ушкоджених структур і функцій. Використання нейрохірургічних методів — один із сучасних підходів до лікування демієлінізувальних захворювань, що дає змогу забезпечити доставку у вогнища демієлінізації трофічних чинників, генних конструкцій і клітин, уникнути їх небажаного швидкого розпаду, а також проблем, які виникають у разі системного застосування нових препаратів, у декілька разів зменшити їх дозу.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергійний енцефаломієліт, механізми патогенезу, демієлінізація, ремієлінізація, сучасні напрями лікування.

Проблема демієлінізувальних захворювань і насамперед розсіяного склерозу (РС) — одна з актуальних у неврології. Нині у світі кількість хворих на РС становить понад 3 млн. Захворювання може виникнути у будь-якому віці (зазвичай у віці 15—40 років), має ремісивний первинно- або вторинно-прогресивний перебіг, спричиняє стійку інвалідизацію, обмежує професійні можливості та призводить до втрати соціальної активності. Жінки хворіють частіше. У чоловіків зазвичай переважає несприятлива, прогресивна форма РС [2, 21, 36].

На думку Є. І. Гусєва і співавт., РС — невиліковне аутоімунне захворювання нервової системи, етіологію якого досі не встановлено [4]. РС прийнято вважати мультифакторним захворюванням, в ініціюванні якого важливу роль відіграють вірусна інфекція, спадкова схильність, яка реалізується через полігенну систему, відповідальну за формуван-

ня імунної відповіді, особливості метаболізму, а також не визначені географічні чинники [2, 4, 11].

На користь вірусної етіології РС свідчать епідемічні спалахи захворювання, зв'язок його дебюту або загострення з перенесеною вірусною інфекцією, можливість моделювання експериментального алергійного енцефаломієліту (ЕАЕ), виявлення вірусів і противірусних антитіл у крові та спинномозковій рідині (СМР) хворих.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про значне збільшення частоти виявлення РС, що пов'язано не лише з поліпшенням діагностики, а й з підвищенням рівня захворюваності, особливо серед дітей і підлітків. Установлено важливе значення у виникненні РС екологічних чинників (поряд з інфекційними та ін.) [1, 9, 36].

На різних етапах патогенезу РС важливу роль відіграє поєднання запалення, демієлінізації та дегенерації аксонів. Енцефалітогенними субстанціями можуть бути пептиди, глікопротеїни мієліну,

© Л. Д. Пічкур, С. А. Вербовська, С. Т. Акінола, Г. Є. Читаєва, 2017

білки теплового шоку, білок S100b та інші білки центральної нервової системи (ЦНС) [7, 20, 29, 35].

Нейродегенеративні зміни при РС виявляють не лише у демієлінізованих аксонах і мієлінотворних олігодендроцитах, а й у нервових волокнах з відносно збереженим мієліном, нейронах і гліальних клітинах, розташованих на певній відстані від вогнищ демієлінізації. Такі зміни клінічно виявляються прогресуванням неврологічних порушень, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), — прогресивною локальною (у вогнищах запалення і демієлінізації) та дифузною атрофією речовини мозку [43].

Припускають, що при РС не лише ушкоджуються нервові клітини, а й порушуються контакти між ними [31]. Нейродегенеративні зміни виникають під впливом субстанцій (цитокінів, протеаз, оксиду азоту (NO^-), продуктів переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) тощо), які виділяють імунокомпетентні клітини, а також внаслідок підвищення концентрації іонів кальцію та ушкодження нейрофіламентів [6, 12, 43]. Безпосередній патогенний вплив вірусу або іншого, невизначеного зовнішнього цитотоксичного чинника, стимуляція апоптозу олігодендроцитів та нейронів також спричиняють демієлінізацію і некроз.

Існують декілька ефекторних механізмів імунної відповіді з антигеннеспецифічними складовими (фагоцитоз імунних комплексів і фрагментів мієліну; індукція апоптозу під впливом фактора некрозу пухлини (ФНП) і Fas-лігандів тощо) [12, 37, 39, 43]. Лімфоїдні клітини, які чинять цитотоксичний ефект на клітини-мішені, відрізняються за походженням, популяційним складом, рецепторним апаратом. Цитоліз клітин-мішеней під впливом антигенспецифічних цитотоксичних Т-лімфоцитів може відбуватися за участі TcR-рецептора. Клітини-мішені зв'язуються з TcR-рецепторами на мембрані Т-лімфоцитів за обов'язкової участі молекул головного комплексу гістосумісності (ГКГС), що супроводжується утворенням кон'югата, викидом перфоринів і призводить до порушення цілісності мембрани мішені. Одночасно всередину клітини-мішені потрапляють гранзими, які взаємодіють з відповідними субстратами та спричиняють апоптоз цієї клітини [18, 24, 32]. Якщо роль гранзимів незначна (без'ядерні мішені) або чутливість до апоптотичного сигналу низька (зазвичай генетично зумовлена), то відбувається осмотичний лізис мішені. Зазначені механізми притаманні різним субпопуляціям цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD4 і CD8). Антигенспецифічні CD4 Т-лімфоцити «розпізнають» мішень за участі молекул II класу ГКГС, CD8 Т-лімфоцити — за участі молекул I класу ГКГС. Роль цих ефекторів у руйнуванні мієліну та олігодендроцитів (припускають, що останні містять чужорідні антигени — вірусні або власні модифіковані) залежить від наявності на олігодендроцитах антигенів системи ГКГС. У тестах *in vitro* не виявлено чут-

ливості олігодендроцитів людини до цитотоксичних CD_4 -лімфоцитів [14, 30, 47].

Антигенспецифічні цитотоксичні Т-лімфоцити можуть спричинити цитоліз клітин-мішеней без участі TcR-рецепторів з подальшою експресією на їх мембрані різних молекул, зокрема Fas-рецепторів і Fas-лігандів [32, 46]. Гіперекспресію молекул апоптозу вважають механізмом, який призводить до загибелі клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів, котрі виконали свою функцію, та підтримує нормальний баланс субпопуляцій лімфоцитів в імунній системі. Не виключено, що під час антигензалежної активації Fas-ліганд Т-кілера може взаємодіяти з Fas-рецептором сусідньої клітини-мішені, що спричиняє її апоптоз без участі TcR-рецептора, перфоринів і гранзимів. Складно адекватно оцінити патогенетичну роль Fas-ліганд-залежного цитолізу при захворюваннях ЦНС. Доведено, що за будь-якого інфекційного процесу (йдеться про ситуацію, коли антигени збудника і ЦНС не є подібними) активовані Т-кілери потрапляють у забар'єрні органи, зокрема в ЦНС. Відсутність антигенної специфічності не дає їм змоги ініціювати запальний або автоімунний процес у мозку; подальша доля таких клітин — рециркуляція або апоптоз після взаємодії з апоптозіндукувальними (гліальними) клітинами ЦНС. Однак у пацієнтів при автоімунних захворюваннях відзначають генетично зумовлену низьку чутливість лімфоцитів до апоптозіндукувального сигналу, що спричиняє передумови для Fas-ліганд-залежного цитолізу олігодендроцитів Т-лімфоцитами без антигенної специфічності. Однак такі процеси навряд чи мають патогенетичне значення при РС, оскільки у ЦНС потрапляє в сотні разів менша кількість Т-кілерів без антигенної специфічності, ніж, наприклад, при моделюванні ЕАЕ [32, 36]. Імовірно, Fas-ліганд-залежний цитоліз може спричинити тяжкий перебіг основного процесу, водночас самостійне його патогенетичне значення незначне.

Вважають, що НК-клітини здатні розпізнавати (без попередньої сенсibilізації) та спричинити лізис чужорідних, вірусінфікованих і трансформованих клітин. При цьому цитоліз опосередкований системою перфоринів, гранзимів, Fc-рецепторами до імуноглобуліну (Ig) G, меншою мірою — Fas-лігандом [33]. На користь цього свідчить те, що частина Т-клітин, реактивних щодо основного білка мієліну, за тривалого культивування індують лізис олігодендроцитів людини, але без участі антигенів ГКГС. Ці клітини-ефектори характеризуються експресією поверхневих антигенів НК-клітин, зокрема CD56 . Раніше олігодендроцити людини вважали стійкими до дії гетерологічних і цитотоксичних лімфокін-активованих кілерів, пізніше *in vitro* було показано, що після активації інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) CD3 -лімфоцити спричиняють лізис гетерологічних людських олігодендроцитів, а НК-клітини — мікроглії й астроцитів [34].

Дослідження *in vitro* чутливості олігодендроцитів до НК-лізису моделюють ситуацію, яка виникає при РС. Клітини з фенотипом природних кілерів виявлено в паренхімі мозку та СМР тварин при ЕАЕ. Підвищений рівень ІЛ-2 і розчинного рецептора до ІЛ-2 зафіксовано в крові та СМР пацієнтів при РС з клітинними інфільтратами в ділянках бляшок. Активація запалення в ЦНС пов'язана з вивільненням у ділянках запалення додаткових цитокінів, зокрема, ІЛ-12, ІЛ-15, ФНП, інтерферонів (ІНФ), хемокінів, які спричиняють не лише активацію НК-клітин, а й посилення експресії лігандів на клітинах-мішенях (внутрішньоклітинних молекул адгезії ICAM, CD48, CD58), які сприяють взаємодії з природними кілерами, збільшуючи їх чутливість до НК-опосередкованого лізису [25, 33].

Цитоліз клітин-мішеней імунітетами може відбуватися за участі специфічних антитіл. При РС провідну роль відіграє антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦТ) — цитоліз клітин-мішеней під впливом клітин-ефекторів за умови, що з мембраною клітин-мішеней зв'язане специфічне антитіло, а в клітинах-ефекторах наявні рецептори до Fc-фрагмента Ig відповідного класу. З антитілами до IgG зв'язуються, переважно НК і макрофаги, меншою мірою — нейтрофіли. Клітинами-ефекторами є еозинофіли, які зв'язуються з Fc-рецепторами IgA та IgE. Молекулярний механізм АЗКЦТ подібний до такого цитотоксичних Т-лімфоцитів (перфорини, гранзими, індукція апоптозу), макрофагів і нейтрофілів (протеази і ферменти ПОЛ). В еозинофілах виявлено два токсичних білки: великий основний протеїн (major basic protein) і катіонний протеїн еозинофілів (eosinophil cationic protein). Цей механізм становить інтерес при вивченні патогенезу деяких форм РС у рамках концепції мімікрії антигенів мієліну і деяких мікроорганізмів (вірусів, хламідій тощо).

Гуморальний механізм комплементозалежного лізису клітин-мішеней у ЦНС: специфічне антитіло (продукт клону антигенспецифічних В-лімфоцитів) потрапляє в орган-мішень і зв'язується зі специфічним антигеном; наявність у мікрооточенні достатньої кількості комплементу спричиняє порушення цілісності мембран клітин та їх лізис (можливий осмотичний лізис).

Фагоцитоз фрагментів мієліну макрофагами та їх розщеплення у лізосомах унаслідок ПОЛ або анаеробними протеазами (катепсин) до низькомолекулярних катаболітів вважають неспецифічним ефекторним механізмом імунної системи, що має патогенетичне значення при РС [36, 43].

Вважають, що гіперчутливість сповільненого типу виникає при загостренні РС. Вона опосередкована Т1-лімфоцитами й активованими макрофагами. Т-лімфоцити пам'яті активуються при взаємодії зі специфічним антигеном, проте їх деструктивні можливості обмежені. Однак ІНФ- γ , який продукується внаслідок такої взаємодії, є потуж-

ним активатором моноцитів і макрофагів. Основна функція фагоцитів — видалення загиблих клітин, але вони можуть також спричинити ушкодження незмінених клітин. Окрім ІНФ- γ , Т-лімфоцити пам'яті продукують інші цитокіни, що сприяє місцевій стимуляції моноцитів. Імовірно, за таким механізмом цитотоксичності відбувається імунітетозалежне руйнування мієліну та олігодендроцитів при РС, зумовлене протиінфекційним імунітетом та мімікрією мікробних антигенів і складових мієлінової оболонки. Повторне проникнення інфекційного агента в організм хворого може спричинити активацію клітин пам'яті та посилення місцевого запалення в органі-мішені.

Усі зазначені ефекторні механізми імунної системи можуть брати участь у руйнуванні мієліну та олігодендроцитів людини при РС, проте патогенез цього захворювання остаточно не з'ясовано. Очевидно, що у патогенезі РС існують як імунітетозалежні, так і імунітетозалежні механізми. Щодо імунітетозалежних механізмів демієлінізації існує концепція метаболічного дефекту мієліну, спричиненого сигнальною трансдукцією, післятрансляційними змінами білків і порушеннями фізико-хімічних властивостей ліпідного бішару. Тому слід говорити про участь ефекторних механізмів імунної системи в імунітетозалежному руйнуванні мієліну та олігодендроцитів.

Виділяють п'ять типів порушень структури мієліну при РС, які відрізняються за механізмом виникнення [8]. В основу цієї класифікації покладено зворотність патологічних змін, зумовлену збереженням і функціонуванням частини олігодендроцитів.

Порушення I типу характеризуються демієлінізацією, яка практично не супроводжується загибеллю олігодендроцитів, а також деструкцією мієліну у вогнищах і по краях бляшок, іноді — зменшенням (до 30%) кількості олігодендроцитів. Зрідка у них виявляють апоптотичні зміни. Спостерігають швидку та повну ремієлінізацію волокон. Первинне ушкодження мієліну спричинене впливом вільнорадикальних сполук, ФНП- α , лімфотоксину, комплементу. Ремієлінізація можлива за рахунок збережених клітин-попередників.

Для порушень II типу характерні демієлінізація в поєднанні з некрозом олігодендроцитів, відсутність ремієлінізації, що, ймовірно, свідчить про загибель клітин-попередників олігодендроцитів. Не виключені імунітетозалежні реакції проти антигенів, які експресуються зрілими олігодендроцитами та їхніми попередниками. Найімовірнішими антигенами-мішенями вважають церебросид і сульфатид. Дискутують питання щодо експресії невиявленого антигена вірусної етіології, а також цитотоксичної дії NO $^-$.

Порушення III типу характеризуються первинною демієлінізацією, яка супроводжується поступовим зменшенням кількості олігодендроцитів від периферії до центра вогнища ушкодження. Олігодендроцити гинуть одночасно, переважно за типом апоптозу. Ремієлінізацію нервових волокон не спо-

стерігають. Одним із механізмів загибелі олігодендроцитів є активація γ/σ T-клітин і перехресне реагування з білками теплового шоку, які експресуються на олігодендроцитах. Не виключений дефіцит нейротрофічних факторів (НТФ) (зокрема, інсуліноподібного фактора росту).

Порушення IV типу виявляють зазвичай за гострого перебігу РС (типу Марбурга). Вони характеризуються одночасною деструкцією астроцитів, олігодендроцитів, мієліну та аксонів. Найбільш виражені реакції з боку макрофагів, мікроглії, що експресують активні сполуки (NO^- , O_2^- , H_2O_2 , цитокини тощо). Спостерігають порушення міжклітинного матриксу внаслідок активації металопротеїназ у вогнищах демієлінізації.

Для порушень V типу (за первинно-прогресивного перебігу захворювання) характерні первинне ураження олігодендроцитів, вторинна демієлінізація, відсутність ремієлінізації та ознак запалення. Загибель олігодендроцитів відзначають по краях бляшок, а не в центрі вогнищ демієлінізації. Причинами первинної загибелі олігодендроцитів можуть бути персистентна вірусна інфекція та порушення метаболізму олігодендроцитів, а також оксидативний стрес і активація керамід-сфінгомеліназного шляху.

Таким чином, сучасні уявлення про демієлінізуювальний процес при РС не обмежуються суто імуннопатологічними механізмами. Неправильно відносити РС до справжніх автоімунних захворювань. Автоімунними вважають лише такі захворювання, за яких лімфоцити, котрі запускають деструкцію, розпізнають справжні власні антигени. Що є пусковим механізмом РС? Накопичено багато даних про роль вірусних та інфекційних чинників у поєднанні з дефектами імунної системи хворого. Між інфекційним агентом і антигенами тканин організму часто (якщо не завжди) існують епітопи, які перехресно реагують. Проте ушкодження тканин за таких умов неправильно називати автоімунним. Відсутня єдність у думках щодо природи РС. Деякі автори вважають його суто автоімунним захворюванням [1, 2, 4, 36, 43].

Для ЦНС, як і для інших систем організму, характерна фізіологічна регенерація структурних компонентів на молекулярному та клітинному рівнях. Під час онтогенезу відбувається систематичне відновлення мієліну. Морфологічно РС характеризується мультифокальною втратою мієліну, деструкцією олігодендроцитів, порушенням їх регенерації, ушкодженням аксонів. Наявність спонтанної ремієлінізації підтверджена результатами експериментальних досліджень з використанням морфологічних, нейрофізіологічних та інших методів. При РС ендогенні процеси в тканині мозку «неповноцінні», демієлінізація аксонів переважає над їх ремієлінізацією.

Мієлінізація — це формування навколо аксонів переривчастої закрученої мембрани специфічної

ламельярної структури (чергування гідрофобних ліпідних і гідрофільних білкових шарів), що забезпечує проведення нервового імпульсу, ізоляцію та трофіку нервового волокна. Мієлінізацію в ЦНС здійснюють олігодендроцити, у периферичній нервовій системі — шваннівські клітини. Мієлінізація починається у другому триместрі вагітності. Попередники олігодендроцитів (препрогеніторні, прогеніторні гліальні клітини і пролігодендроцити) дисеміновані в білій і сірій речовині мозку, яка розвивається, а також у мозку дорослих осіб. Проліферативна здатність попередників олігодендроцитів поступово знижується під час ембріогенезу. У тканині мозку дорослих осіб вони перебувають у неактивному стані. Здатність до проліферації та міграції характерна лише для препрогеніторних і прогеніторних гліальних клітин. Клітини наступних стадій диференціювання (незрілі та зрілі олігодендроцити) не здатні до міграції та проліферації. Дані про фізіологічну репарацію мієліну вкрай обмежені. Диференціювання попередників олігодендроцитів *in vivo* визначають за наявністю на аксонах лігандів до рецепторів, які експресуються на олігодендроцитах та їх попередниках.

Процеси ремієлінізації в ЦНС вивчено на декількох експериментальних моделях — токсичних, вірусних, автоімунних [4, 17, 19, 23]. У токсичних моделях використовували хімічні речовини (купризон, етидіум бромід, лізолецитин тощо), здатні руйнувати мієлінові оболонки, спричиняти ушкодження глії з утворенням вогнищ демієлінізації у місці ін'єкції. Демієлінізацію у вірусних моделях у мишей було спричинено вірусом мишачого енцефаломієліту Тейлора, який має хронічний прогресивний перебіг, автоімунні моделі демієлінізації у ЦНС (гострий і хронічний ЕАЕ) — імунізацією тварин суспензією аутологічної або гетерологічної тканини мозку або енцефалітогенними компонентами мієліну. Ремієлінізацію спостерігали в усіх моделях експериментальної демієлінізації. Ознаками ремієлінізації вважали вогнища з так званим тінювим мієліном, значне зменшення невідповідності товщини мієлінової оболонки діаметру аксона, відновлення провідності по ушкодженій ділянці спинного мозку; позитивну імуногістохімічну реакцію на PLP, що відображує рівень синтезу білків мієліну; наявність проліферуючих попередників олігодендроцитів у вогнищі демієлінізації [17, 23].

Відновлення мієліну при гострому ЕАЕ пов'язане з проліферацією і подальшим диференціюванням незрілих клітин олігодендроцитарного ряду. У репаративному процесі, крім олігодендроцитів різного ступеня диференціювання, беруть участь попередники усіх клітин нервової тканини — нейральні стовбурові клітини. У постнатальному мозку попередники олігодендроцитів можуть мігрувати із субвентрикулярної зони. Така міграція відбувається лише при розпаді мієліну; в експерименті — при хронічному запаленні.

Є дані щодо можливого позитивного впливу на процес ремієлінізації аутоантитіл до компонентів мієліну. У вірусній моделі хронічної демієлінізації імунізація інфікованих тварин (мишей) гомогенатом спинного мозку або основним білком мієліну сприяла стимуляції ремієлінізації. Активація репарації мієліну може бути спричинена прямим стимулювальним впливом на зрілі олігодендроцити або їх попередники аутоантитіл до антигенів мієліну, а також індукцією експресії ростових факторів мікро- або астроглією [16, 20, 27, 28, 40].

Патогенетичні механізми РС мають певні особливості. За ремісивного перебігу захворювання чітко виражені запальний і аутоімунний компоненти, за первинно-прогресивного вже на початкових етапах відзначають виражену дегенерацію аксонів. Нейродегенерація при РС спричинена демієлінізацією, ушкодженням аксонів при гострому вогнищевому запаленні, зменшенням діаметра осевих циліндрів унаслідок порушення мієлін-аксональних взаємовідношень. Дифузні зміни є основною причиною інвалідизації хворих за первинно-прогресивного перебігу РС.

Патогенетична терапія при РС ґрунтується на використанні трьох препаратів: β -ІНФ-1а (Ребіф) і 1b (Бетаферон), глатирамеру ацетату (Копаксон), що дає змогу зменшити активність патологічного процесу. Клінічний ефект при застосуванні цих препаратів підтверджено позитивною динамікою за даними МРТ. ІНФ- β можна використовувати як за ремісивного, так і вторинно-прогресивного перебігу РС із загостреннями. За вторинно-прогресивних форм захворювання застосовують мітоксантрон (Новантрон), глюкокортикоїди (пульс-терапія з використанням метилпреднізолону, адренокортикотропного гормону), β -ІНФ-1а (Ребіф) і 1b (Бетаферон), симптоматичну терапію.

Протизапальні препарати потенційно можуть впливати на деякі ланки процесу нейродегенерації. Найобґрунтованішим є нейропротекторний вплив препаратів тривалого використання, зокрема β -ІНФ, який виявляється зменшенням вираженості запального та аутоімунного процесів, блокадою механізмів «первинної» аксонопатії; зменшенням активності процесу демієлінізації та подальшої дегенерації аксонів, тобто запобіганням «вторинній» аксонопатії; стимуляцією продукції клітинами нервової тканини та крові нейропротекторних чинників, котрі впливають на «виживання» і відновлення нервових клітин та волокон.

Перші два механізми добре вивчено в експерименті, третій може бути певною мірою пов'язаний з продукцією НТФ, які відіграють важливу роль у природній нейропротекції і, можливо, «індукованій».

НТФ вважають найбільш перспективними нейропротекторами, котрі регулюють як вираженість, так і швидкість апоптозу. Нейротрофіни стимулюють диференціацію нейронів, індукують ріст дендритів і аксонів у напрямку клітин-мішеней, впливають на

проліферацію та диференціювання олігодендроцитів, активність мієлінізації і ремієлінізації.

Залежно від нейрональної специфічності виділяють три основні сімейства НТФ:

- 1) нейротрофіни, або фактори росту нервів;
- 2) фактори росту фібробластів (ФРФ);
- 3) трансформівний фактор росту β (ТФР- β).

До сімейства факторів росту нервів належать brain-derived neurotrophic factor (BDNF), нейротрофіни NT-3, NT-4, NT-5, NT-6 та ciliary neurotrophic factor (CNTF), які стимулюють ріст і диференціювання сенсорних та симпатичних нейронів в ембріогенезі, беруть участь у дозріванні специфічних груп периферичних і центральних нейронів, є індукторами синтезу низки нейропептидів чутливих нейронів.

До складу сімейства ФРФ входять кислий ФРФ (acid FGF (aFGF, чи FGF-1)), основний ФРФ (basic FGF (bFGF, чи FGF-2)) та інші ФРФ (FGF-3, 4, 5, 6, 7). ФРФ впливають на різні типи клітин ЦНС, зокрема астроцити і більшість нейронів, разом з іншими нейротрофінами беруть участь у кортикогенезі, регулюють розподіл та диференціювання нейроектодермальних клітин.

Сімейство ТФР- β об'єднує 5 структурно подібних ТФР- β -білків, а також інгібіни, активіни та інші біологічно активні білки. Біологічні ефекти ТФР- β визначаються його властивостями ростового фактора. Наприклад, збільшення продукції цього цитокіну відзначають при травмах мозку. Він також пригнічує проліферацію астроцитів.

Усі НТФ вивчають як потенційні лікарські препарати, які можна застосовувати для контролю процесів дегенерації нейронів і нейропротекції [26].

Використання нейрохірургічних методів — один із сучасних підходів до лікування демієлінізуювальних захворювань [17, 18, 22]. Введення у речовину мозку та лікворні простори лікарських засобів і клітин дає змогу уникнути проблем, які виникають за системного застосування нових препаратів: у декілька разів зменшити їх дозу, забезпечити доставку у вогнища демієлінізації трофічних факторів, генних конструкцій і клітин, уникнути їх небажаного швидкого розпаду.

НТФ не здатні самостійно проникнути крізь гематоенцефалічний бар'єр. Основними шляхами їх введення є інтрапаренхімальний, внутрішньошлуночковий, внутрішньолікворний. Принципово іншим способом збільшення вмісту НТФ у ЦНС є перенос їх генів за допомогою вірусного вектора — шляхом прямого введення рекомбінантного вектора або непрямого у складі трансплантованих клітин, інфікованих *in vitro* рекомбінантним вірусним вектором. Збільшенню концентрації НТФ у ЦНС сприяє трансплантація ембріональної нервової тканини [17, 18]. Нейротрансплантат містить ембріональні стовбурові клітини, виділяє широкий спектр НТФ і стимулювальних чинників. Ембріональні НТФ можуть стимулювати проліферацію

мультипотентних клітин-попередників у мозку дорослих осіб, диференціювання нейро- і гліобластів ембріональних трансплантатів [16]. За наявності нейродегенеративних змін визначають доцільність алотрансплантації нервової тканини у вогнища ушкодження нейронів, у разі загрози ушкодження нейронів — ефективність різних нейротрофічних факторів [3, 15, 16].

При нейрохірургічному лікуванні демієлінізувальних захворювань можливе використання похідних ембріональної нервової тканини (ЕНТ) [5, 6, 10, 26, 38, 41, 42, 44, 45, 48]:

- нейротрофінів, які посилюють продукцію клітинами ЦНС факторів росту нервів;
- цитокинів, наприклад, ІЛ-6, ТФР- β ;
- екстрактів ЕНТ (трофін);
- кріоконсервованих ембріональних тканин, які містять ембріональні стовбурові клітини і клітини-попередники та сприяють ремієлінізації;
- кріоконсервованих клітин ембріональної нервової системи;
- стовбурових клітин ЦНС, які можуть диференціюватися у попередники і зрілі нейрони, стромальні клітини, підвищуючи репаративні можливості ЦНС.

Застосування трофічних факторів і клітин ЕНТ при лікуванні демієлінізувальних захворювань людини нейрохірургічними методами доцільне і теоретично обґрунтоване. Проте існує низка невиріше-

них питань, зокрема не вивчено можливий вплив компонентів ЕНТ на імунопатогенез, активність аутоімунних реакцій. Проведено поодинокі такі дослідження. За даними експериментальних досліджень, нейрохірургічне лікування (введення екстракту з ЕНТ) при ЕАЕ сприяло прискоренню відновлення рухових функцій у щурів. Відзначено прискорення ремієлінізації аксонів, зміни в імунній системі, які свідчили про відновлення клітинного балансу та функціональної активності лімфоцитів [13].

Обговорюється можливість лікування РС з використанням білків ЦНС та їх аналогів, проте такі методи терапії не тотожні застосуванню ембріональної тканини і стовбурових клітин.

Таким чином, аналіз сучасних уявлень про патогенез запально-дегенеративних захворювань ЦНС і механізми відновлення ушкодженої нервової тканини, результати експериментальних досліджень та клінічні спостереження дають підставу вважати нейрохірургічні методи одним із перспективних способів лікування, який сприяє забезпеченню тканини мозку достатньою кількістю НТФ, відновленню кількості попередників олігодендроцитів, забезпечує доставку алогенних стовбурових нейрональних і прогеніторних клітин, зумовлює зменшення вираженості запалення у ЦНС у гострий період захворювання, пригнічення клітинної аутоімунної відповіді на мієлін-асоційовані білки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу, редагування тексту — Л. П., С. В., Г. Ч.; збір матеріалу — Л. П., С. В., С. А.; написання тексту — Л. П.

Література

1. Абдурахманова Р. Ф., Иззатов Х. Н., Хадібаева Г. Р. и др. Рассеянный склероз: этиология, патогенез и клиника (часть I) // Вестн. последипломного образования в сфере здравоохранения. — 2016. — № 3. — С. 68—74.
2. Багинский Ф. В., Галиновская Н. В., Усова Н. Н. и др. Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Пробл. здоровья и экологии. — 2010. — № 3(25). — С. 75—80.
3. Бочарова А. И., Куташов В. А. Современный взгляд на лечение рассеянного склероза // Молодой ученый. — 2015. — № 19. — С. 259—261.
4. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
5. Дражина Н. П., Усс А. Л., Миланович Н. Ф. и др. Эффективность и безопасность применения аутологичной трансплантации мультипотентных мезенхимальных клеток при рассеянном склерозе // Хирургия. Восточная Европа. — 2012. — № 4 (04). — С. 72—82.
6. Ельчанинова С. А., Смагина И. В., Сидоренко В. А. и др. Молекулы адгезии и провоспалительные цитокины в спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом // Бюл. Сибир. мед. — 2009. — Т. 8, № 1—2. — С. 23—26.
7. Железникова Г. Ф., Скрипненко Н. В., Иванова Г. П. и др. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза // Рос. иммунол. журн. — 2015. — Т. 9, № 3(18). — С. 261—282.
8. Завалишин И. А., Головкин И. А. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. — М.: Минздрав России, НИИ неврологии РАМН, 2000. — 356 с.
9. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 2. — С. 10—17.
10. Зафранская М. М., Нижегородова Д. Б., Иванчик Г. И. и др. Динамика цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом до и после клеточной терапии // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2014. — № 3. — С. 82—91.
11. Ильина Н. И. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания // Рос. аллергол. журн. — 2010. — № 2. — С. 54—57.
12. Ильина Н. И., Гудима Г. О. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 42—44.
13. Лисяный Н. И., Маркова О. В. Коррекция аутоиммунного демиелинизирующего процесса у крыс клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных // Иммунол. — 2003. — № 1. — С. 15—19.
14. Макшаков Г. С., Лапин С. В., Евдошенко Е. П. Современные представления об интратекальном гуморальном иммунном ответе и диагностическое значение выявления олигоклональных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 2—2. — С. 14—20.
15. Пономарев В. В., Селицкий М. М., Иванчик Г. И. и др. Инновационные биомаркеры аутоиммунных заболеваний нервной системы // Мед. новости. — 2016. — № 1 (256). — С. 3—8.
16. Пухов Р. В., Бисага Г. Н., Трифанов А. Г. и др. Влияние нейротрофической терапии на метаболизм головного мозга при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 10—2. — С. 97—104.

17. Семенова В. М., Лісяний М. І., Маркова О. В. та ін. Клітинна терапія експериментального алергійного енцефаломієліту щурів. Патоморфологічний аспект // Трансплантол. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 102—104.
18. Соколова А. А. Состояние мембранно-дестабилизирующих процессов и антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом // Вестн. Тюмен. гос. ун-та. Экология и природопользование. — 2008. — № 3. — С. 22—27.
19. Цимбалюк В. І., Лісяний М. І., Маркова О. В. та ін. Результати хірургічного лікування експериментального алергійного енцефаломієліту // Трансплантол. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 115—117.
20. Чехонин В. П., Давыдовская М. В., Лебедев С. В. и др. Нейробиологические основы ремиелинизации в ЦНС // Вестн. РАМН. — 2003. — № 8. — С. 43—52.
21. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз: этиология, факторы риска, патогенез, клиника и прогрессирование (по материалам конгресса Ectrimis) // Неврол. журн. — 2014. — Т. 19, № 1. — С. 49—54.
22. Adami R., Scesa G., Bottai D. Stem cell transplantation in neurological diseases: improving effectiveness in animal models // Front. Cell Dev. Biol. — 2014. — Vol. 2. — P. 17.
23. Almolda B., González B., Castellano B. Activated microglial cells acquire an immature dendritic cell phenotype and may terminate the immune response in an acute model of EAE // J. Neuroimmunol. — 2010. — Vol. 223. — P. 39—54.
24. Almolda B., Gonzalez B., Castellano B. Antigen presentation in EAE: role of microglia, macrophages and dendritic cells // Front. Biosci. — 2011. — Vol. 16. — P. 1157—1171.
25. Ahn M., Yang W., Kim H. et al. Immunohistochemical study of arginase-1 in the spinal cords of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis // Brain Res. — 2012. — Vol. 1453. — P. 77—86.
26. Bathina S., Das U. N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications // Arch. Med. Sci. — 2015. — Vol. 11, N 6. — P. 1164—1178.
27. Bothwell M. Mechanisms and medicines for remyelination // Ann. Rev. Med. — 2017. — Vol. 68. — P. 431—443.
28. Chamberlain K. A., Nanesco S. E., Psachoulia K. et al. Oligodendrocyte regeneration: its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis // Neuropharmacol. — 2016. — Vol. 110, pt. B. — P. 633—643.
29. Cuevas-García C. Multiple sclerosis: current immunological aspects // Rev. Alerg. Mex. — 2017. — Vol. 64, N 4. — P. 76—86.
30. Dulamea A. O. Role of oligodendrocyte dysfunction in demyelination, remyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis // Adv. Exp. Med. Biol. — 2017. — Vol. 958. — P. 91—127.
31. Friese M. A. Widespread synaptic loss in multiple sclerosis // Brain. — 2016. — Vol. 139, pt. 1. — P. 2—4.
32. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system // Nat. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 9. — P. 393—407.
33. Gross C. C., Schulte-Mecklenbeck A., Wiendl H. et al. Regulatory functions of natural killer cells in multiple sclerosis // Front. Immunol. — 2016. — N 7. — P. 606.
34. Guo A. C., Chu T., Liu X. Q. et al. Reactivated astrocytes as a possible source of oligodendrocyte precursors for remyelination in remitting phase of experimental autoimmune encephalomyelitis rats // Am. J. Transl. Res. — 2016. — Vol. 8, N 12. — P. 5637—5645.
35. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P. A. et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration // J. Neurol. Neurosurg. Spine. — 2016. — Vol. 1. — pii:1003.
36. Herz J., Zipp F., Siffrin V. Neurodegeneration in autoimmune CNS inflammation // Exp. Neurol. — 2010. — Vol. 225. — P. 9—17.
37. Kruglov A. A., Lampropoulou V., Fillatreu S. et al. Pathogenic and protective functions of TNF in neuroinflammation are defined by its expression in T lymphocytes and myeloid cells // J. Immunol. — 2011. — Vol. 187. — P. 5660—5670.
38. Levy M., Boulis N., Rao M. et al. Regenerative cellular therapies for neurologic diseases // Brain Res. — 2016. — Vol. 1638, pt. A. — P. 88—96.
39. Mikita J., Dubourdiou-Cassagno N., Deloire M. S. et al. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration // Mult. Scler. — 2011. — Vol. 17. — P. 2—15.
40. Napoli I., Neumann H. Protective effects of microglia in multiple sclerosis // Exp. Neurol. — 2010. — Vol. 225. — P. 24—28.
41. Paredes M. F., James D., Gil-Perotin S. et al. Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe // Science. — 2016. — Vol. 354 (6308). — P. 7073.
42. Polazzi E., Monti B. Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic applications // Prog. Neurobiol. — 2010. — Vol. 92. — P. 93—315.
43. Selmi C., Barin J. G., Rose N. R. Current trends in autoimmunity and the nervous system // J. Autoimmun. — 2016. — Vol. 75. — P. 20—29.
44. Shroff G. Transplantation of human embryonic stem cells in patients with multiple sclerosis and Lyme disease // Am. J. Case Rep. — 2016. — Vol. 13, N 17. — P. 944—949.
45. Tanna T., Sachan V. Mesenchymal stem cells: potential in treatment of neurodegenerative diseases // Curr. Stem Cell Res. Ther. — 2014. — Vol. 9, N 6. — P. 513—521.
46. Ulivieri C., Baldari C. T. Regulation of T cell activation and differentiation by extracellular vesicles and their pathogenic role in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis // Molecules. — 2017. — Vol. 22, N 2. — E225.
47. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis // Autoimmunity. — 2017. — Vol. 50, N 1. — P. 57—60.
48. Yun J. W., Xiao A., Tsunoda I. et al. From trash to treasure: the untapped potential of endothelial microparticles in neurovascular diseases // Pathophysiol. — 2016. — Vol. 23, N 4. — P. 265—274.

Л. Д. ПИЧКУР, С. А. ВЕРБОВСКАЯ, С. Т. АКИНОЛА, Г. Е. ЧИТАЕВА

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

Основные патогенетические механизмы процесса демиелинизации в центральной нервной системе и возможности его коррекции

Проблема демиелинизирующих заболеваний и в первую очередь рассеянного склероза — одна из актуальных в неврологии. Заболевание возникает, как правило, у лиц молодого и трудоспособного возраста, характеризуется ремиттирующим первично- либо вторично-прогрессирующим течением, обуславливает стойкую инвалидизацию больных, нарушение их социальной адаптации. В патогенезе рассеянного склероза выделяют иммунозависимые и иммунонезависимые механизмы. Несмотря на многочисленные исследования, некоторые из них окончательно не установлены. Описаны современные взгляды на основные механизмы демиелинизации структур ЦНС, условия и возможности ремиелинизации, методы нейропротекции и ускорения ремиелинизации с целью восстановления поврежденных структур и функций. Использование нейрохирургических методов — один из современных подходов к лечению демиелинизирующих заболеваний, позволяющий

обеспечить доставку в очаг демиелинизации трофических факторов, генных конструкций и клеток, избежать их нежелательного быстрого распада, а также проблем, возникающих вследствие системного применения новых препаратов, в несколько раз уменьшить их дозу.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, механизмы патогенеза, демиелинизация, ремиелинизация, современные направления лечения.

L. D. PICHKUR, S. A. VERBOVS'KA, S. T. AKINOLA, G. E. CHITAEVA

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

Basic pathogenetic mechanisms of demyelination in the central nervous system and its correction limitations

Demyelinating diseases especially multiple sclerosis is one of the most urgent problems in neurology; it occurs usually in young and working aged persons and is characterized by relapsing-remitting or secondary-progressive course, causing persistent disability and social disadaptation. Immune-dependent and -independent mechanisms are allocated in the pathogenesis of multiple sclerosis, but, despite numerous studies, some of them require further investigation. The article deals with current approaches to basic mechanisms of central nervous system structures demyelination, conditions and limitations of remyelination, neuroprotection and remyelination accelerating methods for the restoration of damaged structures and functions. Neurosurgical techniques application is one of the modern approach to demyelinating diseases treatment that allows to deliver trophic factors, gene constructs and cells into the focus of demyelination, to avoid their unwanted rapid decay as well as problems arising from regular use of new drugs, and to reduce their dose significantly.

Key words: multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis, mechanisms of pathogenesis, demyelination, remyelination, current approaches for treatment.



В. В. КОРОЛЕНКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Перспективи імплементації стратегії зниження шкоди у сферу охорони здоров'я сучасної України

Концепція зниження шкоди являє собою стратегію державної політики, яка передбачає комплекс заходів із протидії шкідливим поведінковим моделям (надмірне споживання алкоголю, тютюнокуріння, нераціональне харчування, брак фізичної активності, залежність від психоактивних речовин, інші варіанти девіантної поведінки) за рахунок впровадження механізмів та інструментів стимулювання споживання менш шкідливих продуктів і послуг. Прикладами ефективного використання принципів зниження шкоди є практика протидії небезпечним наслідкам вживання наркотиків та споживання платних секс-послуг, створення захисного одягу для спортсменів та мандрівників, контроль тверезості водіїв транспортних засобів, регламентація шкідливих викидів в атмосферу. Актуальним для України прикладом застосування стратегії зниження шкоди для запобігання розвитку епідемії найбільш поширених серцево-судинних захворювань є зниження шкоди тютюну, яке ґрунтується на тезі щодо меншої шкідливості власне нікотину порівняно з іншими компонентами тютюнового диму, доведеної тривалим його використанням у виробництві нікотинозамісної продукції, що зумовлює доцільність скорочення або припинення використання тютюну для куріння за рахунок пошуку альтернативних варіантів. Такі рішення дають змогу втілювати у життя європейський принцип «Health in all policies» (здоров'я в усіх стратегіях).

Ключові слова: епідеміологія, громадське здоров'я, ВООЗ, Україна, зниження шкоди.

Сучасна охорона здоров'я швидко оновлюється через зміни у способі життя, глобальну мобільність, міграції, зростання розмаїття популяцій, культурне розмаїття, поширення захворювань, глобалізацію пропозицій медичних послуг.

У ХХ ст. одночасно з поліпшенням стану здоров'я спостерігалися зміни провідних причин смертності: на перший план вийшли неінфекційні захворювання — легеневі та серцево-судинні хвороби, злякисні пухлини, цукровий діабет, залишивши позаду інфекційні захворювання і дефіцит харчування [4, 13]. Цей «епідеміологічний перехід» відбувся внаслідок постаріння населення (через зниження народжуваності та збільшення тривалості життя) і зростання темпів урбанізації, що разом з глобалізацією зумовило появу такого способу життя, за якого збільшився тягар чинників ризику виникнення ішемічної хвороби сер-

ця та інсульту, які є головними причинами смертності у світі [13]. Водночас додалася дія низки специфічних чинників, які безпосередньо впливали на здоров'я і тривалість життя населення, причому практично незалежно від рівня доходу. Це насамперед розвиток медицини та поліпшення санітарно-гігієнічних умов завдяки розвитку промисловості та науково-технічному і культурному прогресу в цілому, а також зміна екологічних умов. Унаслідок зазначених процесів смертність від епідемій, спричинених інфекційними захворюваннями, різко зменшилася, але зросла відносна кількість смертей від захворювань кровоносної системи та раку. Така зміна структури смертності отримала назву «епідеміологічний перехід». Цю концепцію вперше обґрунтував американський демограф та епідеміолог А. R. Omran [10].

На першій стадії зменшується або навіть нівелюється смертність від найбільш небезпечних інфекційних захворювань (чума, холера, віспа), а та-

© В. В. Короленко, 2017

кож від голоду. На другій стадії епідеміологічного переходу знижуються захворюваність на туберкульоз, шлунково-кишкові та дитячі інфекції, а також смертність від них. Це супроводжується зростанням захворюваності і смертності від так званих квазіендогенних причин (хвороби системи кровообігу, пухлини), причому на них страждають особи дедалі молодшого віку. Причини цього — пов'язані з процесом індустріалізації чинники: забруднення довкілля, збільшення фізичного і психологічного навантаження, що спричиняє стрес та смертність від нещасних випадків на виробництві.

Третя стадія характеризується подоланням значених наслідків індустріалізації. Актуальними є завдання охорони довкілля, поліпшення умов праці та побуту населення, розробка техніки безпеки, пропаганда здорового способу життя. Подальший розвиток медицини та орієнтованість на профілактику хвороб зменшують захворюваність і смертність, середня очікувана тривалість життя збільшується, очікуваний вік смерті від більшості захворювань підвищується.

Четверта стадія епідеміологічного переходу спостерігається здебільшого в розвинених країнах. Рівень смертності продовжує знижуватися завдяки профілактиці багатьох захворювань квазіендогенної та ендемогенної природи і прогресу в лікуванні природжених генетичних захворювань та вад внутрішньоутробного розвитку. Зменшуються смертність новонароджених, дитяча смертність, а також смертність осіб похилого і старечого віку.

Для перших трьох стадій епідеміологічного переходу характерне поліпшення здоров'я і тривалості життя дітей та молодих жінок, для четвертої — літніх і старих осіб, переважно чоловіків. При цьому на четвертій стадії прискорено зростає поширеність хронічних захворювань.

«Епідеміологічний перехід» уже відбувся у країнах з високим рівнем доходів, зокрема у США та країнах Західної Європи. Він також спостерігається у країнах із середнім та низьким рівнем доходів із залученням осіб молодшого віку з бідніших етнічних груп або регіонів [9]. У цих країнах, наприклад, гіпертензивне ураження міокарда та інсульт є чітко встановленими причинами смертності та інвалідності, що пов'язано з недостатнім контролем артеріальної гіпертензії [8].

Із загальної кількості (50 млн) смертей щорічно 15 млн спричинені серцево-судинними захворюваннями. Головна причина смерті у світі — атеротромбоз, який можна визначити як атеросклероз із тромботичними ускладненнями. Патологічний процес полягає у формуванні багатого на тромбоцити тромбу в атеросклеротично зміненій кровеносній судині. Атеротромбоз — загальне генералізоване захворювання, яке вражає багато артеріальних басейнів, зокрема коронарні, церебральні та периферичні артерії. У пацієнтів з атеротромбозом з ознаками ураження одного судинного басей-

ну ризик захворювання в інших судинних басейнах збільшується. Пацієнти із захворюваннями периферичних артерій також мають більший ризик як інсульту, так і інфаркту міокарда [6].

Вияви атеротромбозу різноманітні — транзиторні ішемічні атаки, ішемічний інсульт, стенокардія, інфаркт міокарда, переміжна кульгавість та критична ішемія кінцівок. У головному мозку атеротромбоз може призводити до транзиторних ішемічних атак або ішемічного інсульту.

Важливо, що незалежно від ураженого судинного басейну, застосовують схожі принципи діагностики і лікування:

- виявлення чинників ризику атеротромбозу;
- стратегія усунення чинників ризику;
- відповідне лікування гострих ішемічних подій;
- стратегія запобігання ішемічним подіям у пацієнтів з ризиком інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або периферичних судинних захворювань.

Близько 80 % інсультів є ішемічними, які спричиняє атеротромбоз у великих судинах (15 %), малих судинах (лакунарні (25 %), емболічні (60 %)), фібриляція передсердь (15 %) та зрідка інші причини.

У розвинених країнах інсульт — провідна причина непрацездатності. Багато пацієнтів, які перенесли інсульт, стають непрацездатними на тривалий термін, що збільшує витрати на медичну допомогу. За оцінками, кількість випадків інсульту у світі упродовж 1995—2005 рр. збільшувалася щорічно на 2 %. Однією з причин цього є демографічні зміни, зокрема збільшення кількості населення похилого віку [6].

Як усі судинні захворювання, інсульт є всесвітньою пандемією та щорічно вражає близько 7 млн осіб. Кількість нових випадків інфаркту міокарда у США та об'єднаній Європі становить 2,1 млн на рік, а кількість випадків ішемічного інсульту — 1,75 млн. Кількість нових випадків атеротромботичних ускладнень у різних регіонах неоднакова: у США — 350 випадків інфаркту міокарда на рік на 100 тис. населення, у Франції — 150, в Італії — 150, у Великій Британії — 250, тоді як кількість нових випадків ішемічного інсульту в цих країнах менше відрізняється — від 120 до 180 випадків на 100 тис. населення на рік.

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, понад 60 % загального тягаря захворювань пов'язано із 7 чинниками ризику [2]:

- підвищений артеріальний тиск;
- тютюнокуріння;
- зловживання алкоголем;
- високий рівень холестерину в крові;
- надлишкова маса тіла та ожиріння;
- низький рівень споживання овочів і фруктів;
- недостатня фізична активність.

Назріла необхідність зміни політики у сфері охорони здоров'я, що зумовлено негативними соціальними наслідками: порушенням прав людини (насамперед стигми, пов'язані з відмовами в ме-

дичному та соціальному обслуговуванні або наданням його неналежної якості), руйнуванням суспільних зв'язків тощо [5].

У країнах, у яких спостерігається постаріння населення, наприклад у Південній Америці [3], частіше трапляються випадки недотримання принципів здорового способу життя, що призводить до збільшення виникнення атеросклеротичних захворювань, які виявляються у молодшому віці, порівняно з країнами з високим рівнем доходів [13]. Профілактика, своєчасна діагностика і лікування ішемічної хвороби серця, інсульту та їх чинників ризику зумовлюють відтермінування значущого зростання захворюваності та смертності у зв'язку з цими станами, котрі зазвичай реєструють у віці понад 50 років [13]. Дані реєстрів скандинавських країн свідчать про те, що, незважаючи на процес старіння, такі дії сприяють стрімкому зниженню стандартизованої за віком серцево-судинної смертності [12].

Зазначений комплекс проблем потребує підвищення ефективності роботи системи охорони здоров'я, що позначається на політичному, соціально-економічному та практичному рівнях. У зв'язку з низкою проблем охорони здоров'я актуальним є питання щодо адекватного адресного розподілу ресурсів для надання медичної допомоги конкретним категоріям осіб. Основні критерії такого розподілу (ефективність та доступність) використовують економісти, оцінюючи державні заходи, нові продукти та інші практичні ініціативи у сфері охорони здоров'я [1].

Нині у більшості розвинених країн діяльність фахівців у сфері громадського здоров'я значною мірою пов'язана з пошуком оптимальної моделі розвитку та функціонування системи охорони здоров'я. Висока наукова та соціальна активність щодо пошуку рішення цієї проблеми пояснюється специфікою ринкових відносин, а саме необхідністю постійно зіставляти остаточний результат з витратами на його досягнення.

Стратегія зменшення шкоди від моделей поведінки дає змогу перенести акцент з довгострокової та ідеалістичної мети викорінення відповідних поведінкових патернів у світі або в окремій країні на досягнення короткострокових і реалістичних цілей — зниження вираженості таких стереотипів, відповідне зменшення захворюваності на поширені неінфекційні хвороби, збереження життя і здоров'я. Проте зазначені моделі поведінки неминучі, принаймні в найближчому майбутньому, тому слід спрямувати зусилля на зменшення негативних наслідків цього явища. Насамперед необхідно запобігти ускладненням та дії додаткових чинників ризику, умов праці, рівня доходів, стереотипів у харчуванні тощо для того, щоб мати змогу реалізувати інші довгострокові цілі, зокрема знизити захворюваність на серцево-судинні хвороби.

Одним із міжсекторальних підходів, мета якого — ефективно і доступно зменшити шкідливі наслідки,

пов'язані з різними патернами (стереотипами) людської поведінки, є зниження шкоди або зведення її до мінімуму (*англ.* harmreduction). Термін «зниження шкоди» було запропоновано наприкінці ХХ ст. для позначення стратегій і програм, метою яких було зменшення «негативних медичних, соціальних та економічних наслідків вживання психоактивних речовин для наркоспоживачів, їх сімей та суспільства в цілому». Цей підхід спрямований на збереження здоров'я кожного члена людського суспільства, не на заборону шкідливої для здоров'я поведінки, а на зменшення її шкідливих наслідків і зміну поведінки на безпечнішу. Нині цей принцип дедалі ширше використовують у різних галузях охорони здоров'я.

У зниженні шкоди чільне місце відведене охороні здоров'я, праву людини на отримання адекватної інформації про своє здоров'я і свої права та на доступ до медичних послуг. Пріоритетом у зниженні шкоди не є вирішення проблем захворюваності в цілому та захворювання конкретної людини. Будучи окремим видом превентивного і терапевтичного втручання, зниження шкоди не заперечує необхідність інших форм роботи у сфері громадського здоров'я.

Основа програм «зниження шкоди» — поступовий процес зміни поведінки. Виходячи з цього підходу, який ґрунтується на психологічних особливостях та соціальних передумовах, котрі формують поведінку особистості, було прийнято так звану ієрархію зменшення шкоди.

Програми зниження шкоди відіграють провідну роль у формуванні у цільових категорій населення прихильності до здорового способу життя та дають змогу зменшити вияви девіантної поведінки. Співробітники, задіяні у цих програмах, завдяки безпосередньому контакту і знанню проблеми зсередини, можуть донести інформацію про специфіку профілактики та, за потреби, про лікування. Аутрич-працівники, спеціально підготовлені та навчені працювати «рівними консультантами», котрі володіють необхідними знаннями, допомагають знайти вихід із складних ситуацій і вирішити соціальні питання. Це є корисним при забезпеченні популяційного здоров'я в місцях компактного проживання у разі вимушеного переселення [5].

Прикладом застосування стратегії зниження шкоди для запобігання розвитку епідемії серцево-судинних захворювань є зниження шкоди тютюнокуріння, яке визнано важливою причиною захворюваності та смертності [7]. Сам по собі нікотин є менш шкідливим порівняно з іншими компонентами тютюнового диму, що доведено тривалим його використанням для виробництва нікотинозамісної продукції [11]. Знизити шкоду тютюнокуріння можна шляхом скорочення або припинення використання тютюну для куріння, використовуючи альтернативні варіанти:

1. Скорочення споживання (тривале або перед повною відмовою від куріння).

2. Тимчасове утримання.

3. Перехід на нетютюнові нікотиновмісні продукти, зокрема на фармацевтичну нікотинову замісну терапію або на електронні сигарети.

4. Перехід на бездимні тютюнові вироби, такі як шведський жувальний тютюн.

5. Перехід на негорючі органічні тютюнові вироби або тютюнові вироби без добавок.

Відомо, що лише повна відмова від куріння забезпечує найбільший рівень зменшення ризику. Традиційні методи відмови від тютюнокуріння асоціюються з високою частотою (за деякими даними, до 90%) невдач [7]. Крім того, існує значна кількість курців, які не можуть або не бажають позбутися залежності. Тому використання підходу зниження шкоди є ефективнішим та буде корисним як для курців, так і для суспільного здоров'я в цілому. Забезпечення курців альтернативами щодо зниження шкоди з більшою ймовірністю сприятиме зменшенню загального ризику серед населення, ніж стратегія утримання від тютюнокуріння [11].

Нині імплементація в Україні світового досвіду використання зниження шкоди для вирішення проблем розвитку сфери громадського здоров'я супроводжується певними труднощами, оскільки вітчизняна нормативно-правова база не містить відповідного юридичного глосарію та обґрунтування засад застосування цієї стратегії на практиці на відміну від офіційних документів ВООЗ та інституцій Європейського Союзу. У низці нормативно-правових актів з охорони здоров'я та дотичних сфер містяться аналогічні за змістом терміни, які лише згадують, але не розкривають поняття «зниження шкоди». Відсутність уніфікованої нормативно-правової бази з цього питання створює бар'єр для ширшого впровадження стратегії зниження шкоди, який можна подолати спільними зусиллями фахової громадськості та влади.

Підготовлено за підтримки громадської організації «Законодавчі ініціативи: Україна-ЄС».

Висновки

Концепція зниження шкоди являє собою стратегію державної політики, яка передбачає комплекс заходів із протидії шкідливим поведінковим моделям (надмірне споживання алкоголю, тютюнокуріння, нерациональне харчування, брак фізичної активності, залежність від психоактивних речовин, інші варіанти девіантної поведінки) за рахунок впровадження механізмів та інструментів стимулювання споживання менш шкідливих продуктів і послуг. Прикладами ефективного використання принципів зниження шкоди є практика протидії небезпечним наслідкам вживання наркотиків та споживання платних секс-послуг, створення захисного одягу для спортсменів та мандрівників, контроль тверезості водіїв транспортних засобів, регламентація шкідливих викидів в атмосферу. Такі рішення дають змогу втілювати у життя європейський принцип «Health in all policies» (здоров'я в усіх стратегіях).

Актуальним для України прикладом застосування стратегії зниження шкоди для запобігання розвитку епідемії найбільш поширених серцево-судинних захворювань є зниження шкоди тютюну, яке ґрунтується на тезі щодо меншої шкідливості власне нікотину порівняно з іншими компонентами тютюнового диму, доведеної тривалим його використанням у виробництві нікотинозамісної продукції, що зумовлює доцільність скорочення або припинення використання тютюну для куріння за рахунок пошуку альтернативних варіантів.

Запровадження підходу зниження шкоди у вітчизняну сферу охорони здоров'я — потенційно доцільний напрям її розвитку. Першочерговим завданням є розробка та нормативне затвердження відповідної концепції з уніфікованим понятійним апаратом згідно з вимогами міжнародного законодавства відповідно до глобальних викликів та застосування принципів зниження шкоди у вирішенні проблем охорони здоров'я.

Література

1. Князевич В. М., Авраменко Т. П., Короленко В. В. Перспективи розвитку публічного управління у сфері громадського здоров'я України // Вісник НАДУ при Президентіві України. — 2016. — № 1. — С. 56—65.
2. Brown T. M., Cueto M., Fee E. The World Health Organization and the transition from «international» to «global» public health // Amer. J. Public Health. — 2006. — Vol. 96. — P. 62—72.
3. De Fatima Marinho de Souza M., Gawryszewski V. P., Ordunez P. et al. Cardiovascular disease mortality in the Americas: current trends and disparities // Heart. — 2012. — Vol. 98. — P. 1207—1212.
4. Hunter D. J., Reddy K. S. Noncommunicable diseases // New Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369. — P. 1336—1343.
5. Harm Reduction: A British Columbia Community Guide. — Режим доступу: <http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2005/hrcommunityguide.pdf>
6. Kjellstrom T. Епідеміологія інсульту. Лекція прочитана на пленумі правління Українського кардіологічного товариства 28 вересня 2001 р. (м. Київ). — Режим доступу: http://www.journal.ukrcardio.org/cardio_archive/2002/D1/kjellstrom.htm
7. Nitzkin J. The case in favor of e-cigarettes for tobacco harm reduction // Int J Environ Res Public Health. — 2014. — N 11(6). — P. 6459—6471. doi:10.3390/ijerph110606459
8. Ntsekhe M., Damasceno A. Recent advances in the epidemiology, outcome, and prevention of myocardial infarction and stroke in sub-Saharan Africa // Heart. — 2013. — Vol. 99. — P. 1230—1235.
9. O'Flaherty M., Buchan I., Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? // Heart. — 2013. — Vol. 99. — P. 159—162.
10. Omran A.R (First published 1971), «The epidemiological transition: A theory of the epidemiology of population change» // The Milbank Quarterly. — 2005. — Vol. 83(4). — P. 731—757. doi:

- 10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x, PMC 2690264, PMID 16279965 Reprinted from The Milbank Memorial Fund Quarterly 49 (No.4, Pt.1), 1971, pp.509-538
11. Phillips C.V. Debunking the claim that abstinence is usually healthier for smokers than switching to a low-risk alternative, and other observations about anti-tobacco-harm-reduction arguments // Harm Reduct J.— 2009.— N 6.— P. 29. doi:10.1186/1477-7517-6-29.
12. Salomaa V., Havulinna A.S., Koukkunen H. et al. Aging of the population may not lead to an increase in the numbers of acute coronary events: a community surveillance study and modelled forecast of the future // Heart.— 2013.— Vol. 99.— P. 954—959.
13. Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // Circulation.— 2001.— Vol. 104.— P. 2746—2753.

В. В. КОРОЛЕНКО

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Перспективы имплементации стратегии снижения вреда в сфере здравоохранения современной Украины

Концепция снижения вреда представляет собой стратегию государственной политики и предусматривает комплекс мер противодействия вредным поведенческим моделям (чрезмерное потребление алкоголя, курение, нерациональное питание, недостаток физической активности, зависимость от психоактивных веществ, другие варианты девиантного поведения) за счет внедрения механизмов и инструментов стимулирования потребления как можно менее вредных продуктов и услуг. Примерами эффективного использования принципов снижения вреда являются практика противодействия опасным последствиям употребления наркотиков и потребления платных секс-услуг, создание защитной одежды для спортсменов и путешественников, контроль трезвости водителей транспортных средств, регламентация вредных выбросов в атмосферу. Актуальным для Украины примером применения стратегии снижения вреда с целью предотвращения эпидемии наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний является снижение вреда табака, основанное на тезисе о меньшей вредности собственно никотина по сравнению с другими компонентами табачного дыма, что доказано длительным его использованием в производстве никотинсодержащей продукции, что обуславливает целесообразность сокращения или прекращения потребления табака для курения за счет поиска альтернативных вариантов. Такие решения позволяют воплощать в жизнь европейский принцип «Health in all policies» (здоровье во всех стратегиях).

Ключевые слова: эпидемиология, общественное здоровье, ВОЗ, Украина, снижение вреда.

V. V. KOROLENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Prospects of implementation of harm reduction strategy in health care of contemporary Ukraine

The concept of the harm reduction is a strategy of governmental policy that provides a coherent set of measures to counter harmful behavioral patterns (excessive alcohol consumption, smoking, poor nutrition, lack of physical activity, dependence on psychoactive substances, other variants of deviant behavior) through the introduction of mechanisms and instruments for stimulating consumption the least harmful products and services. Examples of effective implementation of harm reduction approaches are the practice of resistance to dangerous consequences of drug use and paid sex services, creation of protective clothing for athletes and travelers, monitoring drivers sobriety, regulation of harmful emissions. Relevant example of the strategy of harm reduction in Ukraine to prevent the epidemics of most common cardiovascular disease is to reduce the harm of tobacco, which is based on a thesis on less harm of nicotine itself compared to other components of tobacco smoke, which was proved by the long term usage in nicotine-relevant products manufacturing. Hence one can see the advisability of reducing or stopping the use of tobacco for smoking by searching for alternatives. These solutions allow to further the European principle «Health in all policies».

Key words: epidemiology, public health, WHO, Ukraine, harm reduction.



О. Е. ДУБЕНКО¹, В. В. ЛЕБЕДИНЕЦ², П. В. ЛЕБЕДИНЕЦ¹,
Д. П. КОВАЛЕНКО³, Т. И. НЕСТЕРЕНКО³

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1

³Городская клиническая больница № 7, Харьков

Структурно-функциональная характеристика ишемических инсультов у больных с интракраниальным атеросклерозом

Цель — изучить структуру факторов риска и клиничко-нейровизуализационные особенности острых ишемических инсультов у больных с интракраниальным атеросклерозом (ИКА).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов ангиографического исследования сосудов головного мозга у 451 больного ишемическим инсультом. Ангиографические признаки ИКА были выявлены у 51 больного (35 мужчин и 16 женщин, средний возраст — $64,1 \pm 10,1$ года). Сосудистые факторы риска и нейровизуализационные характеристики сравнили с таковыми у 57 больных (34 мужчин и 23 женщин, средний возраст — $68,8 \pm 9,1$ года) со стенозирующим экстракраниальным атеросклерозом (ЭКА) сонных артерий свыше 50% без признаков ИКА.

Результаты. Ведущим фактором риска была артериальная гипертензия, ее частота существенно не отличалась у пациентов с ИКА и ЭКА. У больных с ИКА статистически значимо чаще наблюдали сахарный диабет, чем у пациентов с ЭКА (соответственно у 72,5 и 28,0%, $p < 0,01$), инфаркт миокарда в анамнезе (у 39,2 и 14,0%, $p < 0,01$), ишемический инсульт в анамнезе (у 45,0 и 10,5%, $p < 0,05$), тогда как атерогенные дислипидемии — у больных с ЭКА. ИКА локализовался в средней мозговой артерии — в 49,0% случаев, в интракраниальных сегментах внутренней сонной артерии — в 29,4%, в базилярной артерии — в 13,7%, во внутримозговой части позвоночной артерии — в 9,8%. По данным нейровизуализации, у больных с ИКА более чем в 2 раза чаще, чем у пациентов с ЭКА, имел место крупный инфаркт мозга с поражением двух долей. Значительное поражение белого вещества (шкала Fazekas ≥ 2) чаще наблюдали у больных с ИКА, чем у пациентов с ЭКА (37,2 по сравнению с 19,3%, $p < 0,05$).

Выводы. Структура факторов риска и нейровизуализационный паттерн значительно отличаются у больных с ИКА и ЭКА. Это важно учитывать при лечении и профилактике повторных инсультов.

Ключевые слова: интракраниальный атеросклероз, ишемический инсульт, факторы риска.

Выявление специфической причины инсульта лежит в основе дифференцированной терапии и профилактики заболевания, являющегося ведущей причиной инвалидизации у взрослых людей. Одна из основных и малоизученных причин ишемического инсульта (ИИ) — атеросклероз интракраниальных артерий [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, развитие острого инсульта на фоне этой патологии зависит от расы. У лиц европеоидной расы симптомный интракраниальный атеросклероз (ИКА) встречается в 10% случаев, тогда как у представителей негроидной

и азиатской расы — в 30 и 50% случаев соответственно [3, 9, 14]. Это может объясняться генетической предрасположенностью к развитию заболевания, а также отличиями в образе жизни и типичных факторах риска [8, 11, 12]. Важность выявления больных с ИКА обусловлена разными подходами к хирургическому и консервативному лечению при экстракраниальном и интракраниальном атеросклерозе церебральных артерий, что нашло отражение в международных рекомендациях по предотвращению инсульта [4, 5, 13]. Данных о распространенности ИКА и его клинических проявлениях в европейской популяции вообще и в украинской в частности мало. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

© О. Е. Дубенко, В. В. Лебединец, П. В. Лебединец,
Д. П. Коваленко, Т. И. Нестеренко, 2017

Цель работы — изучить структуру факторов риска и клиничко-нейровизуализационные особенности острых ишемических инсультов у больных с интракраниальным атеросклерозом.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов ангиографического исследования сосудов головного мозга, выполненного одним из следующих методов: магнитно-резонансная (МР) ангиография, спиральная компьютерная томография (КТ) с ангиографией, традиционная катетерная контрастная ангиография, у 451 больного с острым ИИ.

В исследование было включено 108 пациентов (69 (63,9%) мужчин и 39 (36,1%) женщин), перенесших ИИ, в возрасте от 34 до 79 лет (средний возраст — $(65,1 \pm 9,7)$ года). Ангиографические признаки ИКА выявлены у 51 больного. Группу сравнения составили 57 больных, у которых при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) был обнаружен стенозирующий экстракраниальный атеросклероз (ЭКА) сонных артерий более 50%, а признаки ИКА отсутствовали. Больных с наличием фибрилляции предсердий и других потенциальных источников кардиогенной эмболии, другими редкими причинами инсульта в исследование не включали.

Всем больным проводили комплексный клиничко-инструментальный мониторинг, включающий сбор анамнеза и жалоб пациента, подробный анализ кардиоваскулярных факторов риска. Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Использовали нейровизуализационные методы исследования и ангиографию сосудов головного мозга с помощью аппаратов Siemens Magnetom Symphony (1,5 Тл) и Toshiba

Vantage Elan (1,5 Тл), SeleCT SP (Marconi). Для оценки степени выраженности поражения белого вещества мозга вследствие микроангиопатии применяли визуальную шкалу Fazekas (1998) при МР-томографии (МРТ) в режимах T2-взвешенные изображения и FLAIR. УЗДГ проводили при помощи ультразвукового сканера Xario с диапазоном частот от 1,9 до 14,0 МГц в режимах импульсно-волнового и постоянно-волнового доплера PWD/CWD и цветного доплера, включая цветовую ангиографию CDI с оценкой спектрограмм общих, внутренних и наружных сонных и позвоночных артерий. Оценивали процент стеноза, извитость артерии, характер бляшки.

Анализ липидного спектра с определением содержания общего холестерина (ХС) и его фракций (ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), очень низкой плотности и высокой плотности (ХС ЛПВП)), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе MEK 6410K, автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400. При оценке показателей липидного обмена руководствовались Рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [10].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Macintosh Numbers и статистического программного обеспечения SPSS 15.0 и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики обследованных больных представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Основные демографические характеристики и частота факторов риска

Показатель	Основная группа (n = 51)	Группа сравнения (n = 57)	Общая выборка (n = 108)
Возраст, годы	$64,1 \pm 10,1$	$68,8 \pm 9,1$	$65,1 \pm 9,7$
Мужчины	35 (68,6%)	34 (59,6%)	69 (63,9%)
Женщины	16 (31,4%)	23 (40,4%)	39 (36,1%)
Артериальная гипертензия	43 (84,3%)	44 (78,0%)	87 (80,5%)
Сахарный диабет	37 (72,5%)	16 (28,0%)**	53 (49,1%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (39,2%)	8 (14,0%***)	28 (25,9%)
ИИ в анамнезе	23 (45,0%)	6 (10,5%)*	29 (26,7%)
Общий ХС > 5,2 ммоль/л	28 (54,9%)	43 (75,4%)*	71 (65,7%)
ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л	24 (47,0%)	39 (68,4%)	63 (58,3%)
ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л	25 (49,0%)	36 (63,6%)*	61 (56,5%)
ТГ > 2,6 ммоль/л	15 (39,4%)	26 (45,6%)	41 (37,9%)
Оценка по шкале NIHSS, баллы	$8,4 \pm 3,7$	$8,8 \pm 4,1$	$8,2 \pm 3,4$

Различия относительно основной группы статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Статистически значимых различий по возрасту и соотношению полов между группами больных не выявлено. Анализ сосудистых факторов риска у больных с ИИ, обусловленным атеросклеротическими стенозами интра- и экстракраниальных артерий, позволил выявить статистически значимые отличия по некоторым показателям. Преобладающим фактором в обеих группах была артериальная гипертензия (АГ) — у 80,5%. Статистически значимых различий в частоте АГ между группами не установлено. Сахарный диабет 2 типа был вторым по частоте фактором риска — у 49,5% больных, однако у пациентов с ИКА он встречался статистически значимо ($p < 0,01$) в 2,6 раза чаще, чем у больных с ЭКА. Достаточно высокая частота сахарного диабета 2 типа (у 72,5% больных) при ИКА может свидетельствовать о том, что такие метаболические расстройства могут быть специфическим предрасполагающим фактором для развития ИКА. В основной группе инфаркт миокарда в анамнезе перенесли в 2,8 раза больше пациентов ($p < 0,01$). Статистически значимые различия между группами выявлены в отношении перенесенных ранее ИИ и транзиторных ишемических атак. В основной группе ИИ перенесли 45,0% пациентов, в группе сравнения — 10,5%, то есть в 4,3 раза меньше ($p < 0,05$).

Атерогенные дислипидемии статистически значимо чаще регистрировали в группе сравнения (у 75%), тогда как в основной группе — почти у половины больных. Предшествующую терапию статинами получали 47 (43,5%) больных.

По результатам анализа ангиограмм атеросклеротический стеноз в области интракраниального отдела внутренней сонной артерии (ВСА) локализовался у 15 (29,4%) больных (односторонний атероскле-

роз — у 12 (23,5%), двухсторонний — у 3 (5,9%), в области средней мозговой артерии (СМА) — у 25 (49,0%) пациентов (односторонний — у 21 (41,2%), двухсторонний — у 4 (7,8%)), в области базилярной артерии — у 7 (13,7%), во внутримозговой части позвоночной артерии — у 5 (9,8%). Таким образом, ИКА чаще всего локализовался в СМА, при этом преобладал односторонний процесс поражения, реже всего — во внутримозговой части ПА. По данным ангиографического и УЗДГ-исследования экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий у этой группы больных, атеросклероз был выявлен в 37 (72,5%) случаях, в частности в сонных артериях — в 31 (60,8%), в подключичных артериях — в 6 (11,8%). Это позволяет предположить, что развитие ИКА может происходить изолированно, без поражения экстракраниальных сосудов.

Результаты нейровизуализационных исследований показали, что для пациентов с атеросклерозом интракраниальных артерий более характерно развитие крупных территориальных инфарктов, корковых инфарктов, что свидетельствовало о закупорке крупных артерий, реже наблюдали глубинные нелакунарные инфаркты и лакунарные инфаркты (табл. 2).

Отличия в нейровизуализационном паттерне, возможно, объясняются разными механизмами ИИ при ИКА. В литературе описаны гипотетические механизмы развития инсульта при атеросклерозе внутречерепных артерий — атеротромботическая окклюзия, артерио-артериальная эмболия, гемодинамические факторы [6].

При сравнении двух групп было выявлено, что значительное поражение (II и III стадии) белого вещества мозга у больных с ИКА наблюдалось

Таблица 2

Распространенность и локализация инфарктов мозга, степень поражения белого вещества по данным МРТ/КТ у больных с ишемическим инсультом и интра- и экстракраниальным атеросклерозом

Локализация	Основная группа (n = 51)	Группа сравнения (n = 57)	Общая выборка (n = 108)
Одна доля	36 (70,6%)	40 (70,2%)	76 (70,4%)
Лобная доля	16 (31,4%)	17 (42,5%)	33 (30,6%)
Теменная доля	10 (19,6%)	12 (21,1%)	22 (20,4%)
Височная доля	7 (13,7%)	6 (10,5%)	13 (12,0%)
Затылочная доля	3 (5,9%)	5 (8,8%)	8 (7,4%)
Две доли	8 (15,6%)	4 (7,0%)*	12 (11,1%)
Глубинные инфаркты	5 (9,8%)	3 (5,3%)	8 (7,4%)
Лакунарные инфаркты	2 (3,9%)	10 (17,5%)**	12 (11,1%)
Fazekas 0 степень	3 (5,8%)	21 (36,8%***)	24 (22,5%)
Fazekas I степень	29 (56,8%)	25 (43,8%)	54 (50,0%)
Fazekas II степень	12 (23,5%)	7 (12,3%)	19 (17,6%)
Fazekas III степень	7 (13,7%)	4 (7,1%)	11 (10,2%)

Различия относительно основной группы статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.



Рис. 1. Больная У., 34 года. Ишемический инфаркт в правой лобной доле и базальных ганглиях справа

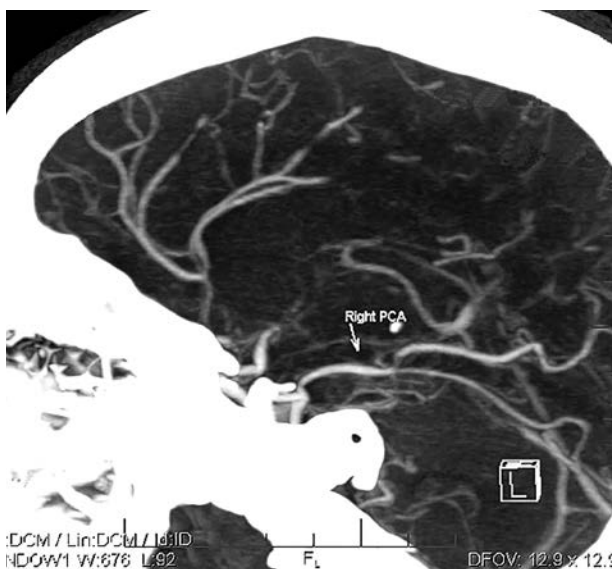


Рис. 2. Больная У., 34 года. Атеросклеротический стеноз правой средней мозговой артерии

в 2 раза чаще, чем у больных с ЭКА (у 37,2 по сравнению с 19,3 %).

Описанные закономерности подтверждает клинический пример: у больной У., 34 года, внезапно днем ослабели левые конечности. Доставлена машиной скорой помощи в неврологическое отделение. Неврологический статус: сознание ясное, стойкий поворот головы влево, парез взора влево, парез мимической мускулатуры и языка по центральному типу. В правой руке плегия, в ноге сила снижена до 3 баллов, сухожильные

рефлексы повышены справа. Гипертоническая болезнь в течение 5 лет. Сахарный диабет диагностирован в клинике после развития инсульта. Известно также, что злоупотребляет пивом и фаст-фудом (чипсы, сухарики).

Клинические анализы без существенных отклонений. Высокий уровень общего ХС (6,42 ммоль/л) и ХС ЛПНП (4,46 ммоль/л). Антитела к кардиолипину (антифосфолипидный синдром) не выявлены. Волчаночный антикоагулянт — 0,96 (в норме). Заболеваний сердца, являющихся потенциальными источниками кардиогенной эмболии, не выявлено. При МРТ обнаружен ишемический инфаркт в правой лобной доле размером 46 × 23 × 26 мм (рис. 1).

При спиральном сканировании в режиме КТ-ангиографии сосудов шеи и головного мозга диаметр экстракраниальных сонных и позвоночных артерий контрастируется хорошо, без видимых стенозов. На уровне каменистой и кавернозной части ВСА обизвествленные атеросклеротические бляшки. Выраженное сужение сегмента М1 левой СМА. Сегмент М1 правой СМА четко не дифференцируется, в его проекции видна сеть из множества мелких коллатералей (рис. 2).

Таким образом, у молодой женщины, страдающей АГ, сахарным диабетом и злоупотребляющей фаст-фудом, развился крупный территориальный инфаркт в бассейне правой СМА на фоне выраженного стеноза обеих СМА, наличия атеросклеротических бляшек в интракраниальной части ВСА без признаков атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий. Наличие сети мелких коллатералей в области стеноза может свидетельствовать о медленном развитии стеноза и является значимым предиктором повторного инсульта [8].

Выводы

Частота интракраниального атеросклероза у больных с ишемическим инсультом составила 11,3 %, при этом у большинства пациентов признаки экстракраниального атеросклероза отсутствовали. Больные с интракраниальным и экстракраниальным атеросклерозом имеют отличия в нейровизуализационном паттерне и разные факторы риска. Из сосудистых факторов риска у больных с интракраниальным атеросклерозом в 2,6 раза чаще, чем у больных с экстракраниальным атеросклерозом, наблюдался сахарный диабет, в 2,8 раза чаще — инфаркт миокарда в анамнезе, в 3,8 раза чаще — повторные инсульты. Атерогенные дислипидемии регистрировали у половины больных с интракраниальным атеросклерозом и у 75 % пациентов с экстракраниальным атеросклерозом. Преимущественной локализацией атеросклеротического стеноза в группе с интракраниальным атеросклерозом была средняя мозговая артерия, при этом у 48 % больных наблюдался односторонний процесс. Реже всего стеноз локализовался в интракраниальной части

позвоночної артерії — в 10 % случаев. Для пацієнтів з інтракраніальним атеросклерозом більш характерним було розвиток крупних територіальних інфарктів і виражене ураження мозку.

Ангіографічне дослідження інтракраніальних артерій у хворих з ішемічним інсультом

Конфлікту інтересів немає.

Збір матеріалу, аналіз результатів і написання статті проводилися авторами спільно.

необхідно включити в перелік обов'язкових досліджень для виявлення атеросклерозу як причини інсульту. Урахування особливостей структури факторів ризику у хворих з інтракраніальним атеросклерозом дозволить оптимізувати підхід до їх ведення і визначити лікувальну тактику і профілактику.

Література

1. Arenillas J.F. Intracranial atherosclerosis: current concepts // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42 (suppl. 1). — P. 20—23.
2. Bang Oh Yo. Intracranial atherosclerosis: Current understanding and perspectives // *J. Stroke*. — 2014. — Vol. 16 (1). — P. 27—35.
3. Chaturvedi S., Turan T.N., Lynn M. J. et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis // *Neurol.* — 2007. — Vol. 69. — P. 2063—2068.
4. Derdeyn C. P., Chimowitz M. I., Lynn M. J. et al. for the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomized trial // *Lancet*. — 2014. — Vol. 383. — P. 333—341.
5. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 2160—2236.
6. Lee D. K., Kim J. S., Kwon S. U. et al. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 2583—2588.
7. Liebeskind D. S., Cotsonis G. A., Saver J. L. et al. Collateral dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis // *Annals of Neurol.* — 2011. — Vol. 69 (6). — P. 963—974.
8. Park J. H., Kwon H. M., Roh J. K. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 379—386.
9. Pu Y., Liu L., Wang Y. et al. Geographic and sex difference in the distribution of intracranial atherosclerosis in China // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 2109—2114.
10. Stone N. J., Robinson J., Lichtenstein A. H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published online ahead of print November 12, 2013] // *Circulation*. — 2013. — Vol. 18.
11. Turan T. N., Makki A. A., Tsappidi S. et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41, N 8. — P. 1636—1640.
12. Waddy S. P., Cotsonis G., Lynn M. J. et al. Racial differences in vascular risk factors and outcomes of patients with intracranial atherosclerotic arterial stenosis // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, N 3. — P. 719—725.
13. Wang X., Lin W. H., Zhao Y. D. et al. and the CLAIR Study Investigators. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study // *Int. J. Stroke*. — 2013. — Vol. 8. — P. 663—668.
14. Wong L. K. Global burden of intracranial atherosclerosis // *Int. J. Stroke*. — 2006. — Vol. 1, N 3. — P. 158—159.

О. Є. ДУБЕНКО¹, В. В. ЛЕБЕДИНЕЦЬ², П. В. ЛЕБЕДИНЕЦЬ¹,
Д. П. КОВАЛЕНКО³, Т. І. НЕСТЕРЕНКО³

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1

³Міська клінічна лікарня № 7, Харків

Структурно-функціональна характеристика ішемічних інсультів у хворих з інтракраніальним атеросклерозом

Мета — вивчити структуру чинників ризику та клініко-нейровізуалізаційні особливості гострих ішемічних інсультів у хворих з інтракраніальним атеросклерозом (ІКА).

Матеріали і методи. Проаналізовано результати ангиографічного дослідження мозкових судин у 451 хворого на ішемічний інсульт. Ангіографічні ознаки ІКА виявлено у 51 хворого (35 чоловіків та 16 жінок, середній вік — $64,1 \pm 10,1$ року). Судинні чинники ризику і нейровізуалізаційні характеристики порівняли з такими у 57 хворих (34 чоловіки та 23 жінки, середній вік — $68,8 \pm 9,1$ року) зі стенозуючим екстракраніальним атеросклерозом (ЕКА) сонних артерій понад 50 % без ознак ІКА.

Результати. Провідним чинником ризику була артеріальна гіпертензія, її частота суттєво не відрізнялася у хворих з ІКА та екстракраніальним атеросклерозом (ЕКА). У хворих з ІКА статистично значущо частіше спостерігався цукровий діабет, ніж у хворих з ЕКА (відповідно у 72,5 та 28,0 %, $p < 0,01$), інфаркт міокарда в анамнезі (у 39,2 і 14,0 %, $p < 0,001$), ішемічний інсульт в анамнезі (у 45,0 та 10,5 %, $p < 0,05$), тоді як атерогенні дисліпідемії — у хворих з ЕКА. ІКА локалізувався у середній мозковій артерії — у 49,0 % випадків, інтракраніальних сегментах внутрішньої

сонної артерії — у 29,4%, базилярній артерії — у 13,7%, та інтракраніальній частині хребтової артерії — у 9,8%. За даними нейровізуалізації, у хворих з ІКА більш ніж удвічі частіше, ніж у пацієнтів з ЕКА, реєстрували великий інфаркт мозку, який охоплював дві частки мозку. Значне ураження білої речовини (шкала Fazekas ≥ 2) частіше спостерігали у хворих з ІКА, ніж у пацієнтів з ЕКА (37,2% проти 19,3%, $p < 0,05$).

Висновки. Структура чинників ризику та нейровізуалізаційний паттерн суттєво відрізняються у хворих з ІКА та ЕКА мозкових судин. Це важливо враховувати при лікуванні та профілактиці повторних інсультів.

Ключові слова: інтракраніальний атеросклероз, ішемічний інсульт, чинники ризику.

O. E. DUBENKO¹, V. V. LEBEDYNETS², P. V. LEBEDYNETS¹,
D. P. KOVALENKO³, T. I. NESTERENKO³

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²Kharkiv Railway Clinical Hospital N 1

³Kharkiv City Clinical Hospital N 7

The structurally and functional characteristic of ischaemic stroke in patients with intracranial atherosclerosis

Objective — to study the risk factors profile and clinico-neuroimaging characteristics in ischaemic stroke patients with intracranial atherosclerosis.

Methods and subjects. The 451 patients with ischaemic stroke who had neuroimaging angiography of intracranial arteries were examined. We selected 51 with angiographic signs of intracranial atherosclerosis (male/female 35/16, mean age 64.1 ± 10.1). Cardiovascular risk factors and brain imaging were compared with 57 patients examination with extracranial carotid atherosclerotic stenosis $> 50\%$ (male 34/female 23, mean age 68.8 ± 9.1).

Results. The predominant risk factors was arterial hypertension but its frequency did not differ in patients with intra- and extracranial atherosclerosis. Patients with intracranial atherosclerosis more often suffered from diabetes mellitus — 72.5% than patients with extracranial carotid atherosclerotic stenosis — 28.0% ($p < 0.01$), myocardial infarction was observed in 39.2% and 14.0% ($p < 0.001$) respectively, ischaemic stroke history was in 45.0% and 10.5% ($p < 0.05$). Atherogenic dyslipidemia was more specific for patients with extracranial atherosclerosis. Predominant localization of intracranial atherosclerosis was middle cerebral artery — in 49.0%, intracranial internal carotid — in 29.4%, basilar artery in 13.7% and intracranial part of the vertebral artery — in 9.8% patients. According to the brain imaging, large territorial infarction involving two lobes occurs twice more often in stroke due to intracranial atherosclerosis (15.6% and 7.0%, $p = 0.05$). The severity of white matter hyperintensities (Fazekas grade ≥ 2) was more intensive in stroke patients with intracranial atherosclerosis — 37.2% and 19.3% ($p < 0.05$).

Conclusions. The risk factors profile and neurovisualisation pattern are significantly different in stroke patients with intracranial or extracranial atherosclerosis. It is important for treatment and prevention of recurrent stroke.

Key words: intracranial atherosclerosis, ischaemic stroke, risk factors.



А. А. КОЗЁЛКИН, Л. В. НОВИКОВА

Запорожский государственный медицинский университет

Клинико-параклинические и нейропсихологические особенности у больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом

Цель — изучить клинико-параклинические и нейропсихологические особенности у больных с корково-подкорковой и подкорковой локализацией повторного мозгового полушарного ишемического инсульта (ПМПИИ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 больных (22 мужчины и 27 женщин в возрасте от 44 до 85 лет) в острый период ПМПИИ. Пациентов распределили на две группы. Первую группу составили 26 пациентов с ПМПИИ подкорковой локализации, а вторую — 23 пациента с ПМПИИ корково-подкорковой локализации. Динамику выраженности неврологического дефицита изучали, оценивая степень тяжести по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на 1-е—3-и и 10—13-е сутки. Клинико-социальный исход острого периода ПМПИИ оценивали по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сутки заболевания. Нейропсихологическое исследование предусматривало верификацию когнитивных нарушений с использованием шкал Mini-Mental State Examination (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных расстройств (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) и батареи тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery (FAB)). Для верификации локализации повторного очага церебральной ишемии по отношению к кортикальным структурам и детализации морфологических изменений всем пациентам проведена компьютерно-томографическая диагностика, при которой учитывали следующие показатели: расположение и размер очага церебральной ишемии, расширение желудочковой системы, индексы и размеры третьего и четвертого желудочков, дислокационные процессы, характер гидроцефалии, локализацию кисты, наличие и выраженность лейкоареоза, признаки атрофии коры головного мозга.

Результаты. Больные с подкорковой локализацией ПМПИИ в правом полушарии имели более тяжелое течение и худший медико-социальный исход острого периода заболевания. Когнитивный дефицит при повторном инсульте корково-подкорковой локализации статистически значимо был более выражен по шкалам MMSE, MoCA и FAB на всех этапах наблюдения по сравнению с подкорковым ПМПИИ. Выявлена сильная корреляционная связь между параметрами компьютерной томографии, степенью тяжести инсульта и уровнем когнитивного дефицита.

Выводы. Установлено, что у пациентов с ПМПИИ подкорковой локализации имел место более выраженный неврологический дефицит и менее благоприятный медико-социальный исход острого периода заболевания.

Ключевые слова: повторный мозговой ишемический полушарный инсульт, подкорковый очаг, корково-подкорковый очаг, когнитивные нарушения.

Цереброваскулярные заболевания — глобальная проблема современной медицины. По последним данным ВОЗ, в течение последних 15 лет мозговые инсульты являются ведущими причина-

ми смерти в мире. Так, в 2015 г. цереброваскулярная патология была причиной смерти 15 млн людей. В структуре цереброваскулярных заболеваний первое место занимает мозговой ишемический инсульт. Доказано, что инсульт является не только причиной грубой инвалидизации и стойкой

© О. А. Козьолкин, Л. В. Новикова, 2017

утраты трудоспособности, но и пусковым фактором когнитивных нарушений (КН), которые нередко достигают степени деменции. Специалистами ВОЗ установлено, что смертность от грубых КН за последнее десятилетие возросла в два раза, а деменция занимает седьмое место среди причин смерти в мире [1—5, 8, 11].

Треть пациентов, которые выжили после первого инсульта, в течение года переносят повторный, который протекает тяжелее, сопровождается грубым неврологическим когнитивным дефицитом, а у половины больных заканчивается летально. Лишь один пациент из десяти, перенесших повторный инсульт, возвращается к прежней активности [3, 4, 8, 9].

Доказано, что инсульт в корковых отделах головного мозга сопровождается широким спектром КН и незначительным двигательным дефицитом. Однако не до конца изученными остаются аспекты клиничко-неврологического и когнитивного дефицита в случае локализации очага в субкортикальных и корково-подкорковых отделах головного мозга, особенно у пациентов с повторным инсультом [2, 10].

Достоверным методом верификации инсульта является компьютерная томография головного мозга, которая с высокой степенью вероятности позволяет дифференцировать геморрагический и ишемический процессы, а также имеет важное значение для оценки структурных изменений головного мозга в острый период заболевания. Учитывая узкое терапевтическое окно у пациентов с ишемическим инсультом, предпочтение отдают этому методу нейровизуализации [5, 11].

Высокий полиморфизм КН и неврологического дефицита у пациентов в острый период инсульта обуславливает актуальность изучения клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных данных и их взаимозависимости у пациентов с повторным инсультом.

Цель работы — изучить клиничко-параклинические и нейропсихологические особенности у больных с корково-подкорковой и подкорковой локализацией повторного мозгового полушарного ишемического инсульта.

Материалы и методы

Обследованы 49 больных (22 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 44 до 85 лет в острый период повторного мозгового полушарного ишемического инсульта (ПМПИИ). Первую клиническую группу наблюдения составили 26 пациентов (10 мужчин и 16 женщин, средний возраст — 71,5 [63,5—75,0] года) с ПМПИИ подкорковой локализации, вторую — 23 пациента (12 мужчин и 11 женщин, средний возраст — 69 [61—74] лет) с ПМПИИ корково-подкорковой локализации. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и соотношению полов.

Госпитализацию пациентов проводили в первые сутки после развития инсульта. Диагноз ПМПИИ устанавливали на основании клинических критериев (наличие очагового неврологического дефицита, который сохранялся на протяжении 24 ч после появления первых симптомов) и результатов нейровизуализации с помощью мультиспирального компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет; подтвержденный по данным компьютерной томографии очаг церебральной ишемии (первые 3 суток после дебюта ПМПИИ), локализующийся в корковых или корково-подкорковых отделах головного мозга; оценка шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на момент госпитализации от 5 до 20 баллов; объем ишемического очага от 30 до 60 см³.

Критерии исключения: субтенториальный инсульт, геморрагический или смешанный тип ПМПИИ, более 24 ч с момента развития ПМПИИ, сопутствующая декомпенсированная соматическая патология, онкопатология.

Изучение динамики неврологического статуса проводили с оценкой степени тяжести заболевания по шкале NIHSS. На 1-е — 3-и и 10—13-е сутки оценивали сознание, уровень бодрствования (ответы на вопросы и выполнение команд), движения глазных яблок, поля зрения, функцию лицевого нерва, силу мышц верхних и нижних конечностей, атактические нарушения, чувствительность, речь (афатические нарушения, дизартрия), наличие или отсутствие синдрома гемиигнорирования. Степень тяжести инсульта оценивали путем суммирования баллов по каждому разделу шкалы и интерпретировали следующим образом: до 8 баллов — легкая степень, 9—12 баллов — средняя степень, 13—15 баллов — тяжелая степень, 16—34 — крайне тяжелая степень. Детальный осмотр пациентов проводили на 1-е — 3-и и 10—13-е сутки заболевания.

Когнитивный статус оценивали у больных на 1-е — 3-и и на 10—13-е сутки заболевания по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), Монреальской шкале оценки когнитивных расстройств (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) и батареи тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery (FAB)). Обязательным условием при включении пациентов в исследование было отсутствие депрессивных расстройств, зрительных нарушений, ясное сознание. Наиболее широкое применение в скрининге КН получила шкала MMSE, которая предусматривает изучение следующих доменов: ориентирование во времени, месте, восприятие, концентрация внимания и счет, память, речь, выполнение трехэтапной команды, чтение, письмо, копирование. Шкала MoCA позволяет более детально изучить весь спектр КН и включает диагностику следующих функций: оптико-пространственную деятельность, на-

зывание, память, внимание, речь, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение, ориентацию. Суммарный балл 28—30 по шкале MMSE и 26—30 по шкале MoCA соответствовал норме, при которой КН отсутствовали, 24—27 баллов по шкале MMSE рассматривали как «преддементные КН», 20—23 балла — как деменцию легкой степени, а 19 баллов и ниже — как деменцию умеренной степени. Для верификации лобной дисфункции наиболее валидной и чувствительной является шкала FAB, при помощи которой можно изучить функцию концептуализации, беглости речи, динамического праксиса, реакцию выбора и наличие аксиальных феноменов (хватательного рефлекса). Суммарный балл по шкале FAB 16—18 соответствовал норме, 12—15 баллов свидетельствовали о лобной дисфункции умеренной степени выраженности, а значения менее 12 баллов — о лобной дисфункции значительной степени.

Степень инвалидизации у пациентов с ПМППИ оценивали при помощи модифицированной шкалы Рэнкина (МШР) на 21-е сутки заболевания. Данная шкала позволяет оценить исход острого периода заболевания и прогноз относительно медико-социальной адаптации. Так, 1—3 балла по МШР соответствовали благоприятному прогнозу, 4—5 баллов — относительно благоприятному прогнозу, а 6 баллов — неблагоприятному исходу.

Для верификации локализации повторного очага церебральной ишемии относительно кортикальных структур и детализации морфологических изменений всем пациентам была проведена компьютерно-томографическая диагностика. При проведении компьютерной томографии учитывали следующие показатели: расположение и размер очага церебральной ишемии, расширение желудочковой системы, индексы и размеры третьего и четвертого желудочков, дислокационные процессы, характер гидроцефалии, локализацию кисты, наличие и выраженность лейкоареоза, признаки атрофии коры головного мозга.

Результаты исследования обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Статистический анализ данных предусматривал сравнение зависимых и независимых рядов переменных и использование методов описательной статистики. Вид распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Непараметрические количественные и ранговые переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q25—Q75]). Оценку отличий медиан исследуемых параметров проводили с помощью критериев Манна—Уитни и Вилкоксона для связанных и несвязанных выборок соответственно. Для изучения связи между явлениями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия между показателями при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ факторов риска и сопутствующей патологии ПМППИ позволил установить, что артериальная гипертензия и церебральный атеросклероз — наиболее часто встречающиеся этиологические факторы заболевания в обеих группах наблюдения. У 7 (26,9%) больных первой группы и у 9 (39,1%) — второй имела место постоянная форма фибрилляции предсердий (табл. 1).

Доминирующим подтипом ПМППИ был атеротромботический, который встречался у 21 (80,8%) больного первой группы и у 19 (82,6%) — второй. У остальных больных подтвержден кардиоэмболический подтип ПМППИ. Повторный инсульт как корково-подкорковой, так и подкорковой локализации, развивался через 12 мес после первого (см. табл. 1).

Полное функциональное восстановление после первого инсульта имело место у 19 (73,1%) больных первой группы и у 19 (82,6%) — второй, а неполное — у 7 (26,9%) и 4 (17,4%) пациентов соответственно. Полное восстановление характеризовалось регрессом неврологического дефицита, социальной и функциональной независимостью пациента. Больные с неполным восстановлением имели минимальные неврологические нарушения, которые не представляли существенной функциональной и социальной проблемы и не ограничивали их повседневную активность (см. табл. 1).

Объем очага церебральной ишемии определяли по формуле эллипсоида ($V = \pi : (6 \cdot A \cdot B \cdot C)$, где A, B, C — линейные размеры очага поражения). Медиана объема очага поражения в первой группе составляла 33,1 [19,1—60,6] см³, а во второй — 34,5 [24,3—56,8] см³, статистически значимых различий показателей в группах наблюдения не выявлено (см. табл. 1).

Приводим примеры компьютерно-томографических показателей ПМППИ корково-подкорковой и подкорковой локализации.

На рис. 1 определяется подкорковый очаг ишемического инсульта, объем которого составляет 44,8 см³, положительный феномен уплотнения правой средней мозговой артерии. В перивентрикулярных отделах обоих полушарий определяются неоднородные мелкоочаговые участки сниженной плотности. Компримированы все отделы правого бокового желудочка, соответствующие отделы (тело — 20 мм) левого желудочка компенсаторно расширены, дифференцируются нижние рога боковых желудочков. Третий желудочек расширен, увеличены вентрикулокраниальные индексы третьего ($\geq 9,4$) и четвертого ($\geq 18,4$). Смещение срединных структур влево от средней линии: прозрачная перегородка на 2 мм. Расширены подбололочные пространства над лобными (15 мм) и теменными (22 мм) долями, сильвиевы щели до 21 мм слева. Внутренняя асимметричная неокклюзионная гидроцефалия. По шкале NIHSS 9 баллов

Таблиця 1

Клиническая характеристика обследованных больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом

Показатель	Подкорковая локализация инсульта			Корково-подкорковая локализация инсульта		
	Левое полушарие (n = 14)	Правое полушарие (n = 12)	Всего (n = 26)	Левое полушарие (n = 13)	Правое полушарие (n = 10)	Всего (n = 23)
Возраст, годы	71,5 [64,5—75,0]	70,5 [63,0—75,0]	71,5 [63,0—75,0]	69,5 [64,0—76,0]	72,5 [58,0—74,0]	70,0 [58,0—76,0]
Женщины	10 (71,4%)	6 (50%)	16 (61,5%)	7 (53,8%)	4 (40%)	11 (47,8%)
Мужчины	4 (28,6%)	6 (50%)	10 (38,5%)	6 (46,1%)	6 (60%)	12 (52,2%)
Фактор риска и сопутствующая патология						
Церебральный атеросклероз	12 (85,7%)	12 (100%)	24 (92,3%)	11 (84,6%)	8 (80%)	19 (82,6%)
Артериальная гипертензия	14 (100%)	12 (100%)	26 (100%)	13 (100%)	10 (100%)	23 (100%)
Фибрилляция предсердий	3 (21,4%)	4 (33,3%)	7 (26,9%)	6 (46,2%)	3 (30%)	9 (39,1%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (21,4%)	2 (16,7%)	5 (20,0%)	2 (15,4%)	1 (10%)	2 (8,7%)
Подтип инсульта согласно критериям TOAST						
Атеротромботический	11 (78,6%)	10 (83,3%)	21 (80,8%)	11 (84,6%)	9 (90%)	19 (82,6%)
Кардиоэмболический	3 (21,4%)	2 (16,7%)	5 (19,2%)	2 (15,4%)	1 (10%)	4 (17,4%)
Длительность периода после первого инсульта, мес	11 [6—13]	12 [7—14]	12 [6—14]	11,5 [6,5—13,5]	12 [7—14]	12,0 [6,5—14,0]
Функциональное восстановление после первого инсульта						
Полное	11 (78,6%)	8 (66,7%)	19 (73,1%)	11 (84,6%)	8 (80%)	19 (82,6%)
Частичное	3 (21,4%)	4 (33,3%)	7 (26,9%)	2 (15,4%)	2 (20%)	4 (17,4%)
Объем очага ишемии, см ³	32,3 [20,1—58,4]	36,3 [19,1—60,5]	33,1 [19,1—60,6]	30,1 [21,0—56,6]	40,2 [24,1—51,0]	34,5 [24,3—56,8]



Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом подкорковой локализации правого полушария

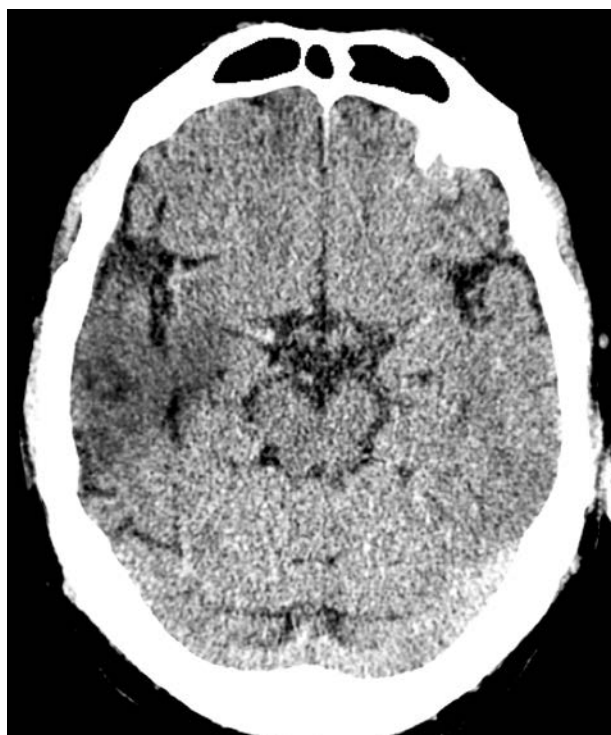


Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом корково-подкорковой локализации правого полушария

на 2-е сутки, 7 баллов — на 10-е сутки. Суммарные баллы по шкалам MMSE, MoCA и FAB на 2-е сутки заболевания — 22, 20 и 15 баллов соответственно, на 10-е сутки — 25, 21 и 16 баллов.

На рис. 2 определяется правополушарный корково-подкорковый очаг ишемического инсульта объемом 46,2 см³, прослеживается сосудистая архитектура в проекции очага. В белом веществе моста мозга и перивентрикулярных отделах лобной, височных и теменных областей билатерально, преимущественно слева, определяются неоднородные мелкоочаговые участки сниженной плотности. Компримирован передний рог правого бокового желудочка, дифференцируются нижние рога боковых желудочков. Увеличен индекс третьего (≥ 12) желудочка. Расширены подбололочные пространства над лобными долями (14 мм) и левой теменной долей — 21 мм, сильвиевы щели до 18 мм справа и до 20 мм слева. Внутренняя асимметричная неокклюзионная гидроцефалия. По шкале NIHSS 7 баллов на 3-и сутки, 6 баллов — на 13-е сутки. Суммарные баллы по шкалам MMSE, MoCA и FAB на 3-и сутки заболевания — 21, 20 и 13 соответственно, на 13-е сутки — 23, 21 и 15.

На рис. 3 в подкорковых отделах левого полушария визуализируется очаг пониженной плотности объемом 36,2 см³, прослеживается сосудистая архитектура в проекции очага. В белом веществе моста мозга и перивентрикулярных отделах лобных и теменных областей билатерально определяются неоднородные единичные мелкоочаговые участки

пониженной плотности. Передние рога и тела (11 мм) боковых желудочков симметрично расширены, дифференцируются нижние рога боковых желудочков, увеличены индексы третьего (10,6) и четвертого ($\geq 18,6$) желудочков. Расширены подбололочные пространства над лобными долями (до 17 мм) и правой теменной долей (до 16 мм), сильвиевы щели (до 11 мм). Внутренняя асимметричная неокклюзионная гидроцефалия. По шкале NIHSS 9 баллов на 2-е сутки, 7 баллов — на 10-е сутки. Суммарные баллы по шкалам MMSE, MoCA и FAB в 1-е сутки заболевания — 22, 20 и 14 соответственно, на 13-е сутки — 24, 21 и 15.

На рис. 4 в корково-подкорковых отделах заднелобной и передневисочной области левого полушария визуализируется очаг пониженной плотности объемом 32,4 см³, прослеживается феномен уплотнения левой средней мозговой артерии. В белом веществе моста мозга и перивентрикулярных отделах лобных и теменных областей билатерально определяются неоднородные мелкоочаговые участки сниженной плотности. Передние и задние рога и тела (16 мм) боковых желудочков симметрично расширены, дифференцируются нижние рога боковых желудочков. Третий желудочек расширен, его индекс увеличен ($\geq 19,6$). Расширены подбололочные пространства над лобными долями до 16 мм слева и до 11 мм справа, над теменными долями (до 17 мм), сильвиевы щели до 14 мм справа, до 10 мм слева. Внутренняя симметричная неокклюзионная гидроцефалия. По шкале



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом подкорковой локализации левого полушария



Рис. 4. Компьютерная томограмма пациента с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом корково-подкорковой локализации левого полушария

NIHSS 8 баллов в 1-е сутки, 6 баллов — на 10-е сутки. Суммарные баллы по шкалам MMSE, MoCA и FAB на 2-е сутки заболевания — 19, 17 и 11 соответственно, на 13-е сутки — 20, 19 и 13 баллов.

Данные о клинико-неврологической и нейропсихологической характеристике обследованных больных представлены в табл. 2.

Установлено статистически значимое отличие медиан суммарного балла по шкале NIHSS в динамике заболевания (см. табл. 2). У пациентов с подкорковой локализацией повторного очага церебральной ишемии медиана суммарного балла шкалы NIHSS на 33,3% превышала показатель у пациентов с корково-подкорковым очагом — (10,5 [6,5—12,0] балла против 7,0 [6,0—9,0] балла, $p < 0,05$), что обусловило более выраженный очаговый неврологический дефицит у пациентов первой группы. К 10—13-м суткам заболевания сохранялось статистически значимое различие (23,6%, $p < 0,05$) медиан суммарного балла в группах, при этом у пациентов с подкорковым ПМПИИ ее значение составило 9,5 [4,5—9,5] балла, а у пациентов с корково-подкорковым МПИИ — 7,0 [3,0—8,0] балла. Наиболее выраженный неврологический дефицит установлен у пациентов с повторным правополушарным инсультом подкорко-

вой локализации, что подтверждено максимальным средним суммарным баллом по шкале NIHSS в динамике острого периода заболевания. Так, значения медианы суммарного балла у пациентов с подкорковым очагом в правом полушарии статистически значимо превышали аналогичные показатели пациентов с повторным правополушарным инсультом в корково-подкорковых отделах головного мозга на 34,8% (11,5 [8,5—12,0] по сравнению с 7,5 [6,5—9,5] балла, $p < 0,05$) в дебюте заболевания и на 38,1% (10,5 [6,5—11,0] по сравнению с 6,5 [4,0—8,0] балла, $p < 0,01$) на 10—13-е сутки. Статистически значимый регресс неврологического дефицита выявлен в обеих группах, при этом значение среднего суммарного балла по шкале NIHSS к 13-м суткам заболевания у пациентов первой группы соответствовало средней степени тяжести, а во второй группе — легкой.

При изучении когнитивного профиля у больных с ПМПИИ установлены статистически значимые различия результатов нейропсихологического тестирования в группах наблюдения. Когнитивный дефицит у пациентов с ПМПИИ подкорковой локализации в 1-е—3-и сутки заболевания был представлен предметными КН, а у пациентов с корково-подкорковой локализацией ПМПИИ —

Таблица 2

Клинико-неврологическая и нейропсихологическая характеристика обследованных больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом, баллы

Шкала	Сутки	Подкорковая локализация инсульта			Корково-подкорковая локализация инсульта		
		Левое полушарие (n = 14)	Правое полушарие (n = 12)	Всего (n = 26)	Левое полушарие (n = 13)	Правое полушарие (n = 10)	Всего (n = 23)
NIHSS	1-е—3-и	9,5* [5,5—10,5]	11,5*** [8,5—12,0]	10,5** [6,5—12,0]	8,0 [6,0—9,0]	7,5 [6,5—9,5]	8,0 [6,0—9,0]
	10—13-е	8,5*§ [4,5—7,0]	10,5*** [6,5—11,0]	9,5**§ [4,5—9,5]	7,0§ [4,0—8,0]	6,5 [4,0—8,0]	7,0§ [3,0—8,0]
MMSE	1-е—3-и	21,5** [19,0—25,0]	23,5** [22,0—25,0]	22,5** [19,0—26,5]	19,0 [17,0—24,0]	21,5 [19,0—25,0]	20,0 [22,0—26,0]
	10—13-е	23,5***§ [19,5—25,0]	25,5**§ [22,0—26,0]	23,5**§ [22,5—26,0]	20,0 [17,0—24,5]	23,5§ [19,5—26,0]	22,0§ [22,0—26,0]
MoCA	1-е—3-и	18,5** [14,5—22,5]	20,5* [17,0—23,0]	20,5*** [14,5—25,0]	17,0 [12,0—21,0]	19,5 [18,0—23,0]	18,0 [17,0—23,0]
	10—13-е	20,5** [14,5—23,0]	21,5*§ [17,0—23,0]	20,5* [19,5—25,0]	18,0 [12,0—21,0]	20,5 [15,5—23,0]	19,0 [18,0—24,0]
FAB	1-е—3-и	14,5*** [11,5—15,0]	15,5 [13,0—15,0]	14,5*** [11,0—15,0]	12,0 [11,0—14,0]	14,5 [13,5—16,0]	12,0 [11,0—16,0]
	10—13-е	15,5** [11,0—16,5]	16,5§ [13,0—16,5]	15,5***§ [12,5—17,0]	14§ [11,0—14,0]	15,5 [13,0—17,5]	14,0§ [12,0—16,0]
MШР	10—13-е	3* [2—4]	4** [3—4]	3** [3—4]	3 [2—4]	3 [2—4]	3 [2—4]

Статистически значимые различия относительно показателей больных с ПМПИИ подкорковой локализации по критерию Манна—Уитни: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистически значимые различия относительно показателей больных с ПМПИИ подкорковой локализации по критерию Вилкоксона: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

§ Статистически значимые различия относительно показателей на 1-е—3-и сутки по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$).

деменцией легкой степени выраженности (см. табл. 2). Значения медиан суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA и FAB у больных с ПМПИИ подкорковой локализации на 1-е—3-и сутки заболевания статистически значимо превышали соответствующие показатели пациентов с ПМПИИ корково-подкорковой локализации на 12,5 % (22,5 [19,0—26,5] по сравнению с 20 [22—26] баллов, $p < 0,05$), 13,9 % (20,5 [14,5—25,0] по сравнению с 18,0 [17,0—23,0] балла, $p < 0,01$) и 20,8 % (14,5 [11,0—15,0] по сравнению с 12,0 [11,0—16,0] балла, $p < 0,01$) соответственно. На 10—13-е сутки межгрупповые различия сохранялись: значение суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA и FAB у больных ПМПИИ подкорковой локализации составило 23,5 [22,5—26,0], 20,5 [19,5—25,0] и 15,5 [12,5—17,0] соответственно, что было статистически значимо меньше аналогичных показателей на 6,8 % ($p < 0,05$), 7,9 % ($p < 0,05$) и 10,7 % ($p < 0,05$) в группе пациентов с корково-подкорковым ПМПИИ. Кроме того, структура когнитивного дефицита определялась пораженным полушарием. Так, наименьшее значение суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA и FAB установлено у больных с левополушарным ПМПИИ корково-подкорковой локализации, у которых выраженный когнитивный дефицит верифицирован на всех этапах наблюдения.

Спектр КН при корково-подкорковой локализации очага включал нарушения зрительного гнозиса, конструктивно-пространственной ориентации, внимания, памяти, концептуализации, письма и счета, при подкорковых очагах — преимущественно нарушение памяти и дисфункцию регуляторных функций в виде нарушения простой и усложненной реакций выбора и динамического праксиса.

Нами также изучена взаимосвязь между компьютерно-томографическими параметрами, степенью тяжести инсульта, структурой когнитивного дефицита и уровнем инвалидизации. У пациентов первой группы выявлена сильная прямо пропорциональная корреляция между средним суммарным баллом по шкале NIHSS и объемом очага поражения ($r = +0,70$; $p < 0,05$), смещением прозрачной перегородки ($r = +0,72$; $p < 0,05$) и средним баллом по МШР ($r = +0,70$; $p < 0,05$) и слабая — между средним суммарным баллом по шкале NIHSS и абсолютным индексом третьего желудочка ($r = +0,19$, $p < 0,05$). У пациентов второй группы наблюдения слабая прямо пропорциональная корреляция установлена между средним суммарным баллом по шкале NIHSS и объемом очага поражения ($r = +0,28$; $p < 0,05$), связь средней силы — между средним суммарным баллом по шкале NIHSS и средним баллом по МШР ($r = +0,54$; $p < 0,05$), слабая связь — между индексом третьего желудочка и средним суммарным баллом по шкале NIHSS ($r = +0,28$; $p < 0,05$). У пациентов с ПМПИИ подкорковой локализации обратно пропорциональная корреляция слабой силы выявлена между степе-

ню расширения подбололочечных пространств над теменными долями и суммарным баллом по шкале MMSE ($r = -0,22$, $p < 0,05$) и шкале MoCA ($r = -0,27$, $p < 0,05$), тогда как у пациентов с корково-подкорковым очагом поражения — сильная обратно пропорциональная связь между этими показателями (соответственно $r = -0,72$ ($p < 0,05$) и $r = -0,73$ ($p < 0,01$)). Обратно пропорциональная связь средней силы установлена между степенью расширения подбололочечных пространств над лобными долями и суммарным баллом по шкале FAB ($r = -0,37$, $p < 0,05$), корреляция слабой силы — у пациентов первой группы между степенью расширения подбололочечных пространств над теменными долями и суммарным баллом по шкале MoCA ($r = -0,25$, $p < 0,05$). Таким образом, наиболее статистически значимая связь выявлена между выраженностью неврологических нарушений, размером очага поражения и исходом инсульта у пациентов первой группы, а также между уровнем когнитивного дефицита и степенью расширения подбололочечных пространств у пациентов второй группы. Учитывая, что индекс третьего желудочка (отношение максимальной ширины желудочка к наибольшему расстоянию между внутренними пластинками костей черепа) является наиболее постоянным показателем для лиц пожилого возраста, его значения, превышающие 4 %, по нашему мнению, можно рассматривать как косвенный признак выраженного двигательного дефицита. Мы также установили, что перивентрикулярное снижение плотности мозгового вещества (наличие лейкоареоза 2-й степени) ассоциировалось с преддементными КН у пациентов с подкорковым ПМПИИ и деменцией легкой степени выраженности у больных с корково-подкорковой локализацией очага ишемии на всех этапах наблюдения, что также может служить маркером преддементных и более выраженных КН.

Уровень инвалидизации пациентов с ПМПИИ определялся в большей степени выраженностью двигательного, а не когнитивного дефицита. Так, медиана среднего балла по МШР у пациентов с ПМПИИ в подкорковых отделах головного мозга на 25 % превышала соответствующий показатель пациентов с корково-подкорковой локализацией ПМПИИ (4 [3—4] против 3 [2—4], $p < 0,05$). Установлено, что медиана среднего балла по МШР у пациентов с правополушарным ПМПИИ подкорковой локализации имела наибольшее значение, а у пациентов с левополушарным ПМПИИ корково-подкорковой локализации — наименьшее, что определяло для пациентов первой и второй группы относительно благоприятный и неблагоприятный медико-социальный прогноз соответственно.

Выводы

Проведенное нами обследование позволило выявить ряд клинико-параclinicalических и нейропсихологических особенностей у больных с по-

вторним мозговим полушарним ішемічним інсультом в гострий період захворювання.

Установлено, що у пацієнтів з підкорковою локалізацією повторного очага церебральної ішемії медіана суммарного балла по шкалі NIHSS статистично значимо перевищала аналогічний показатель пацієнтів з корково-підкорковим очагом на 33,3% (10,5 [6,5—12,0] по порівнянню з 7,0 [6,0—9,0] баллів, $p < 0,05$) і 26,3% (9,5 [4,5—9,5] по порівнянню з 7,0 [3,0—8,0] баллів, $p < 0,05$).

Найбільше виражений неврологічний дефіцит виявлен у пацієнтів з повторним правополушарним мозговим ішемічним інсультом підкорковою локалізацією, у котрих значення медіани середнього суммарного балла по шкалі NIHSS на 1-е—3-і дні захворювання склали 11,5 [8,5—12,0] балла, а на 10—13-е — 10,5 [6,5—11,0] балла, що відповідавало тяжелій і середній ступеню тяжкості інсульту.

У пацієнтів з повторним мозговим полушарним ішемічним інсультом підкорковою локалізацією встановлено статистично значимі

розличчя медіани суммарного балла по шкалам MMSE, MoCA і FAB, значення котрих на 1-е—3-і і 10—13-і дні захворювання статистично значимо ($p < 0,05$) перевищали показателі пацієнтів з повторним мозговим полушарним ішемічним інсультом корково-підкорковою локалізацією. В структурі когнітивного дефіциту у пацієнтів з корково-підкорковим очагом повторного мозгового полушарного ішемічного інсульту домінувала деменція легкої ступеню вираженості, а у пацієнтів з субкортикальним очагом — предметні когнітивні порушення.

На основі кореляційного аналізу встановлено, що на рівень неврологічного дефіциту найбільше впливали об'єм очага ураження ($r = +0,70$; $p < 0,05$), ступінь зміщення прозочної перегородки ($r = +0,72$; $p < 0,05$), балл по модифікованій шкалі Рэнкіна ($r = +0,70$; $p < 0,05$) і збільшений індекс третього желудочка ($r = +0,19$, $p < 0,05$), а структура когнітивного дефіциту визначалася об'ємом очага ураження і ступеню розширення підболобочних просторів.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — А. К., Л. Н.;

збір матеріалів, статистична обробка даних, написання тексту — Л. Н.; редактування тексту — А. К.

Література

1. Bayona H., Owolabi M. et al. A systematic comparison of key features of ischemic stroke prevention guidelines in low- and middle-income vs. high-income countries // *J. Neurol. Sci.* — 2017. — Vol. 15. — P. 360—366.
2. Bèjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: current knowledge and perspectives // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 2016. — Vol. 172, N 1. — P. 59—68.
3. Casaubon L., McLaughlin P., Webb G. et al. Recurrent stroke/TIA in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 34. — P. 74—80.
4. Feurer R., Sadikovic S., Sepp D. et al. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence // *Euro J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1339—1345.
5. Guangming Z., Patrik M., Amin A. et al. Computed tomography workup of patients suspected of acute ischemic stroke: perfusion computed tomography adds value compared with clinical evaluation, noncontrast computed tomography, and computed tomography angiogram in terms of predicting outcome // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 1049—1055.
6. Jokinen H., Melkas S., Ylikoski R. et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery // *Eur J Neurol.* — 2015. — Vol. 22, N 9. — P. 1288—1294.
7. Johansson E. P., Arnerlov C., Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study // *Int. J. Stroke*. — 2013. — Vol. 8(4). — P. 220—227.
8. Paciaroni M., Agnelli G., Bertolini A. et al.; FORI (Foramen Ovale Registro Italiano) Investigators. Risk of recurrent cerebrovascular events in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack and patent foramen ovale: the FORI (Foramen Ovale Registro Italiano) study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 31. — P. 109—116.
9. Sibolt G., Curtze S., Melkas S. et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 84, N(7). — P. 722—726.
10. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015 // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 21, N 36(40). — P. 2696—2705.
11. Urbanik A., Glen A. et al. Hyperdense middle cerebral artery sign as the only radiological manifestation of hyperacute ischemic stroke in computed tomography // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2017. — Vol. 51(1). — P. 33—37.
12. World Health Organization. The top 10 causes of death. Jan. 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.

О. А. КОЗЬОЛКІН, Л. В. НОВІКОВА

Запорізький державний медичний університет

Клініко-параклінічні та нейропсихологічні особливості у хворих із повторним мозковим півкульовим ішемічним інсультом

Мета — вивчити клініко-параклінічні та нейропсихологічні особливості у хворих з кірково-підкірковою та підкірковою локалізацією повторного мозкового півкульового ішемічного інсульту (ПМПІІ).

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 49 хворих (22 чоловіки та 27 жінок віком від 44 до 85 років) у гострий період ПМПІІ. Пацієнтів було розподілено на дві групи. Першу групу становили 26 пацієнтів

з ПМПІІ підкіркової локалізації, другу — 23 пацієнти з ПМПІІ кірково-підкіркової локалізації. Динаміку вираженості неврологічного дефіциту вивчали, оцінюючи ступінь тяжкості за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на 1-шу—3-тю та 10—13-ту добу. Клініко-соціальний результат гострого періоду ПМПІІ оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна на 21-шу добу захворювання. Нейропсихологічне дослідження передбачало верифікацію когнітивних порушень з використанням шкал Mini-Mental State Examination (MMSE), Монреальської шкали оцінки когнітивних порушень (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) та батареї тестів на лобну дисфункцію (Frontal Assessment Battery (FAB)). Для верифікації локалізації повторного вогнища церебральної ішемії щодо кортикальних структур і деталізації морфологічних змін усім пацієнтам проведено комп'ютерно-томографічну діагностику, під час якої враховували такі показники: розташування та розмір вогнища церебральної ішемії, розширення шлуночкової системи, індекси і розміри третього та четвертого шлуночків, дислокаційні процеси, характер гідроцефалії, локалізацію кісти, наявність і вираженість лейкоареозу, ознаки атрофії кори головного мозку.

Результати. Хворі з підкірковою локалізацією ПМПІІ у правій півкулі мали тяжчий перебіг і гірший медико-соціальний наслідок гострого періоду захворювання. Когнітивний дефіцит при повторному інсульті кірково-підкіркової локалізації статистично значущо був більш вираженим за шкалами MMSE, MoCA і FAB на всіх етапах спостереження порівняно з підкірковим ПМПІІ. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між параметрами комп'ютерної томографії, ступенем тяжкості інсульту та рівнем когнітивного дефіциту.

Висновки. У пацієнтів з ПМПІІ підкіркової локалізації виявлено вираженіший неврологічний дефіцит і менш сприятливий медико-соціальний наслідок гострого періоду захворювання.

Ключові слова: повторний мозковий півкульовий ішемічний інсульт, підкіркове вогнище, кірково-підкіркове вогнище, когнітивні порушення.

O. A. KOZYOLKIN, L. V. NOVIKOVA
Zaporizhzhya State Medical University

Clinical-paraclinical and neuropsychological features among patients with recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke

Objective — to study clinical-paraclinical and neuropsychological features among patients with cortical-subcortical and subcortical localization of recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke (re-CIHS).

Methods and subjects. The study involved 49 patients (22 men and 27 women) aged from 44 to 85 years in the acute period of re-CIHS. The first clinical observation group included 26 patients with re-CIHS subcortical localization, and the second group consisted of 23 patients with re-CIHS of cortical-subcortical localization. The study of the dynamics of neurological deficit was assessed with the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) on 1st—3rd and 10th—13th days and the clinical and social outcome of the acute period of re-CIHS was assessed by modified Rankin scale (on the 21st day of the disease). The neuropsychological study included the verification of cognitive impairment using the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Frontal Assessment Battery (FAB) scales. All patients underwent computed tomography in order to verify the localization of focus of cerebral ischemia regarding cortical structures, and to detailed morphological changes. The following computer tomography parameters were taken into account: the location, the size of the focus of cerebral ischemia, the expansion of the ventricular system, the indices and sizes of the third and fourth ventricles, the dislocation processes, the type of hydrocephalus, the localization of the cyst, the presence and severity of leukoariosis, signs of cerebral cortex atrophy.

Results. Patients with subcortical localization of re-CIHS in the right hemisphere were characterized more severe neurological deficit and worse medical and social outcome of the acute period of the disease. The cognitive deficit among patients with re-CIHS cortical-subcortical localization was significantly more pronounced by the MMSE, MoCA and FAB scales during all observation periods compared with patients who had subcortical re-CIHS. A strong correlation was found between parameters of computed tomography, the severity of the stroke and the level of cognitive deficits.

Conclusions. It was found that patients with re-CIHS subcortical localization had a more pronounced neurological deficit and less favorable medical and social outcome of the acute period of the disease. Cognitive deficit, under the remised stroke of cortical-subcortical localization, was more severe according to MMSE, MoCA and FAB scales during all observation periods. There is a significant correlation of CT data, stroke severity stage and cognitive deficit level.

Key words: recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke, subcortical localization, cortical-subcortical localization, cognitive impairments.



С. А. МЕДВЕДКОВА

Запорожский государственный медицинский университет

Нейрогормональные критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в ранний восстановительный период мозгового полушарного ишемического инсульта

Цель — разработать нейрогормональные критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в ранний восстановительный период мозгового полушарного ишемического инсульта (МПИИ) на основании определения уровня мелатонина в сыворотке крови и концентрации серотонина в плазме крови.

Материалы и методы. Проведено комплексное исследование 77 больных (средний возраст — $(57,9 \pm 0,9)$ года) в ранний восстановительный период МПИИ с использованием шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), индекса Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания, компьютерной томографии головного мозга. Уровень мелатонина в сыворотке крови и концентрацию серотонина в плазме крови определяли на 10-е и 30-е сутки заболевания. Рассчитывали отношение содержания мелатонина в сыворотке крови к уровню серотонина в плазме крови (ОМС).

Результаты. Наиболее информативными параметрами для прогнозирования оценки по шкале NIHSS ≥ 5 баллов на 90-е сутки МПИИ являются: динамика содержания серотонина в плазме крови на 30-е сутки ($AUC = 0,82$; $p < 0,05$), величина ОМС на 30-е сутки ($AUC = 0,77$; $p < 0,05$), уровень серотонина в плазме крови на 30-е ($AUC = 0,70$; $p < 0,05$) и 10-е сутки ($AUC = 0,65$; $p < 0,05$); для прогнозирования уровня неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS ≥ 5 баллов) на 180-е сутки МПИИ — динамика величины ОМС на 30-е сутки ($AUC = 0,73$; $p < 0,05$), величина ОМС на 30-е сутки ($AUC = 0,72$; $p < 0,05$), динамика уровня серотонина в плазме крови на 30-е сутки ($AUC = 0,70$; $p < 0,05$) и его содержание на 10-е сутки ($AUC = 0,65$; $p < 0,05$).

Выводы. Уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки $\leq 0,18$ мкмоль/л является предиктором оценки по шкале NIHSS ≥ 5 баллов на 90-е сутки заболевания ($AUC = 0,72$; $p < 0,05$; чувствительность — 66,7%, специфичность — 72,1%); динамика содержания серотонина в плазме крови $\leq -0,262$ на 30-е сутки МПИИ — предиктором уровня неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS ≥ 5 баллов) на 90-е сутки ($AUC = 0,70$; $p < 0,05$; чувствительность — 66,7%, специфичность — 72,1%) и 180-е сутки заболевания ($AUC = 0,70$; $p < 0,05$; чувствительность — 66,7%, специфичность — 81,4%).

Ключевые слова: полушарный ишемический инсульт, серотонин, мелатонин, прогноз.

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой важную медико-социальную проблему, что обусловлено их существенной долей в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Самой тяжелой формой цереброваскулярных заболеваний являются моз-

говые инсульты (МИ). Ежегодно инсульты поражают 16,8 млн человек [5, 6]. МИ является причиной 5,9 млн смертей. По данным ВОЗ, смертность от инсульта занимает третье место после смертности от заболеваний сердца и опухолей, а в некоторых странах, в том числе в Украине, — второе [14].

За последние 10 лет заболеваемость МИ в Украине существенно не изменилась и составляет

© С. О. Медведкова, 2017

260,0—299,0 случаев на 100 тыс. населения. Смертность от инсульта в 2015 г. в Украине составила 78,9 случая на 100 тыс. населения [1].

Острый ишемический инсульт занимает первое место в структуре острых нарушений мозгового кровообращения. На его долю приходится около 80% всех инсультов. Вместе с ишемической болезнью сердца ишемический инсульт является основной причиной смертности и инвалидизации в нашей стране [6, 7]. От ишемического инсульта умирает 10—12% больных, примерно 60% остаются инвалидами и только 10% возвращаются к работе [8, 9—11, 16]. И хотя в последние годы показатель смертности от инсульта в Украине имеет тенденцию к уменьшению, он почти вдвое превышает аналогичный показатель в развитых странах Европы и составляет 70—80 случаев на 100 тыс. населения [1, 17].

Социальные последствия инсульта очень тяжелые: большинство больных становятся инвалидами, примерно 20—30% из них нуждаются в постоянном постороннем уходе [15]. Поэтому актуальными являются вопросы организации и совершенствования реабилитационных мероприятий в постинсультный период. Прогнозирование течения и исхода раннего восстановительного периода мозгового полушарного ишемического инсульта (МПИИ) имеет важное значение для определения тактики ведения больных и объема лечебных воздействий. Метод прогнозирования использован многими авторами. Так, Т. Abumiya и соавт., А. Arboix и соавт., А. Douiri и соавт., W. Phuttharak и соавт. прогнозировали течение и исход острого и восстановительного периода у больных с мозговым ишемическим инсультом [3, 4, 8, 13].

До сих пор недостаточно изучены вопросы прогнозирования течения и исхода раннего восстановительного периода МПИИ с учетом особенностей нейрогормональных нарушений и их динамики на основании уровней мелатонина в сыворотке крови и серотонина в плазме крови. Анализ динамики содержания мелатонина и серотонина в ранний восстановительный период МПИИ может дать более чувствительную прогностическую информацию о перспективах раннего восстановления после перенесенного мозгового инсульта, а также может быть использован для создания математических моделей при выборе программ реабилитации.

Цель работы — разработать нейрогормональные критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в ранний восстановительный период мозгового полушарного ишемического инсульта на основании определения уровня мелатонина в сыворотке крови и концентрации серотонина в плазме крови.

Материалы и методы

Проведено клиничко-параклиническое исследование 77 больных (55 мужчин и 22 женщины,

средний возраст — $(57,9 \pm 0,9)$ года) в ранний восстановительный период МПИИ.

В исследование включали мужчин и женщин с подтвержденным по данным клинического и компьютерно-томографического исследования МПИИ, госпитализированных в первые 24 ч после дебюта заболевания. Из исследования исключали пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, геморрагической трансформацией инфаркта мозга, сочетанным инсультом, наличием 2 и более очагов поражения, соматической патологией в стадии декомпенсации и онкологической патологией.

Всем больным проводили оценку уровня неврологического дефицита по National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), степени функциональной независимости по индексу Бартел и инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания. Визуализацию церебральных структур осуществляли с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия). На 10-е и 30-е сутки после дебюта МПИИ определяли концентрацию мелатонина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit: IBL (Германия), cat. No. RE54021) и серотонина в плазме крови методом флуоресцентной спектрофотометрии (длина волны возбуждения 300 нм, длина волны эмиссии 540 нм). Забор лабораторных образцов крови проводили натощак утром в 07:00. Концентрацию мелатонина в сыворотке крови определяли в лаборатории иммуноферментных исследований отдела молекулярной фармакологии и функциональной биохимии Учебного медико-лабораторного центра (УМЛЦ) Запорожского государственного медицинского университета, содержание серотонина в плазме крови — в лаборатории кафедры лабораторной диагностики и общей патологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования». Рассчитывали отношение содержания мелатонина к уровню серотонина (ОМС) [3].

Для оценки динамики биохимических показателей рассчитывали следующие коэффициенты:

1) ΔM_{10-30} = (уровень мелатонина в сыворотке крови на 30-е сутки – уровень мелатонина в сыворотке крови на 10-е сутки) : уровень мелатонина в сыворотке крови на 10-е сутки;

2) ΔC_{10-30} = (уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки — уровень серотонина в плазме крови на 10-е сутки) : уровень серотонина в плазме крови на 10-е сутки;

3) ΔOMC_{10-30} = (ОМС на 30-е сутки — ОМС на 10-е сутки) : ОМС на 10-е сутки.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме $[Q_1; Q_3]$). Для оценки межгрупповых различий использовали

критерии Манна—Уитни и Краскелла—Уоллиса, для разработки критериев прогнозирования — бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

На 10-е и 30-е сутки заболевания не выявлено статистически значимых различий концентрации мелатонина в сыворотке крови и серотонина в плазме крови, и их соотношения у больных с МПИИ в зависимости от возраста и пола (табл. 1, 2).

В качестве первичных конечных точек рассматривали оценку по шкале NIHSS ≥ 5 баллов на 90-е и 180-е сутки заболевания, зарегистрированную соответственно у 18 (23,3%) и 12 (15,6%) пациентов.

На основании сравнительного ROC-анализа установлено, что наиболее информативными параметрами для прогнозирования оценки по шкале NIHSS ≥ 5 баллов на 90-е сутки МПИИ являются (в порядке убывания прогностической значимости): динамика содержания серотонина в плазме крови на 30-е сутки (AUC = 0,82; $p < 0,05$), ОМС на 30-е сутки (AUC = 0,77; $p < 0,05$), уровень серотонина в плазме крови на 30-е (AUC = 0,70 $p < 0,05$) и 10-е (AUC = 0,65; $p < 0,05$) сутки, тогда как для прогнозирования уровня неврологического дефицита

(оценка по шкале NIHSS ≥ 5 баллов) на 180-е сутки МПИИ наиболее информативными являются динамика величины ОМС на 30-е сутки (AUC = 0,73; $p < 0,05$), ОМС на 30-е сутки (AUC = 0,72; $p < 0,05$), динамика уровня серотонина в плазме крови на 30-е сутки (AUC = 0,70; $p < 0,05$) и его содержание на 10-е сутки (AUC = 0,65; $p < 0,05$).

На основании ROC-анализа определены значения параметров для прогнозирования уровня неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS ≥ 5 баллов) на 90-е сутки МПИИ с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности: $\Delta C_{10-30} \leq -0,262$ (чувствительность — 66,7%, специфичность — 89,2%), величина ОМС на 30-е сутки $> 161,4$ (чувствительность — 91,7%, специфичность — 47,3%), уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки $\leq 0,18$ мкмоль/л (чувствительность — 66,7%, специфичность — 72,1%). Предикторами оценки по шкале NIHSS ≥ 5 баллов на 180-е сутки МПИИ являются: $\Delta OMC_{10-30} > 0,24$ (чувствительность — 83,3%, специфичность — 48,8%), величина ОМС на 30-е сутки $> 161,4$ (чувствительность — 100,0%, специфичность — 43,2%), $\Delta C_{10-30} \leq -0,262$ (чувствительность — 66,7%, специфичность — 81,4%).

Т а б л и ц а 1

Оценка концентрации мелатонина в сыворотке крови и серотонина в плазме крови и их соотношения у больных с мозговым ишемическим полушарным инсультом в зависимости от возраста

Показатель	Меньше 55 лет (n = 29)	55—64 года (n = 31)	65 лет и более (n = 17)	p*
Серотонин в плазме крови на 10-е сутки, мкмоль/л	0,22 [0,20; 0,34]	0,23 [0,19; 0,31]	0,25 [0,20; 0,34]	0,915
Серотонин в плазме крови на 30-е сутки, мкмоль/л	0,19 [0,17; 0,29]	0,24 [0,21; 0,29]	0,25 [0,20; 0,34]	0,422
Мелатонин в сыворотке крови на 10-е сутки, пг/мл	33,6 [28,8; 41,0]	31,6 [21,0; 40,9]	30,4 [21,4; 35, 4]	0,293
Мелатонин в сыворотке крови на 30-е сутки, пг/мл	46,0 [35,4; 59,5]	40,1 [28,8; 48,9]	42,3 [25,4; 63,5]	0,623
ОМС на 10-е сутки	156,3 [99,2; 209,1]	135,0 [92,2; 217,7]	108,4 [69,7; 213,6]	0,853
ОМС на 30-е сутки	171,9 [96,7; 223,7]	177,9 [132,2; 225,1]	171,9 [96,7; 223,7]	0,948

* Критерий Краскелла—Уоллиса.

Т а б л и ц а 2

Оценка концентрации мелатонина в сыворотке крови и серотонина в плазме крови и их соотношения у больных с мозговым ишемическим полушарным инсультом в зависимости от пола

Показатель	Мужчины (n = 55)	Женщины (n = 22)	p*
Серотонин в плазме крови на 10-е сутки, мкмоль/л	0,22 [0,20; 0,31]	0,25 [0,21; 0,37]	0,283
Серотонин в плазме крови на 30-е сутки, мкмоль/л	0,23 [0,19; 0,34]	0,22 [0,18; 0,30]	0,787
Мелатонин в сыворотке крови на 10-е сутки, пг/мл	31,9 [25,1; 41,2]	31,0 [21,8; 36,5]	0,360
Мелатонин в сыворотке крови на 30-е сутки, пг/мл	41,9 [30,0; 59,2]	40,3 [28,4; 56,1]	0,790
ОМС на 10-е сутки	148,0 [87,7; 213,6]	107,8 [56,9; 135,0]	0,117
ОМС на 30-е сутки	191,7 [119,7; 232,2]	161,4 [96,7; 262,4]	0,656

* Критерий Манна—Уитни.

Таким образом, прогностически неблагоприятным для функционального исхода раннего восстановительного периода МПИИ является снижение концентрации серотонина в плазме крови более чем на 26,2% от показателя на 10-е сутки заболевания, что позволяет рассматривать такую динамику серотонина как основание для более интенсивной нейрометаболической и антиоксидантной терапии у данного контингента больных. Полученные данные согласуются с результатами исследования И. В. Шилоносовой (2012), в котором установлена обратно пропорциональная корреляция между содержанием гуморального серотонина на 16—24-е сутки МПИИ и уровнем неврологического дефицита [2].

Выводы

Уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки $\leq 0,18$ мкмоль/л является предиктором

Конфликта интересов нет.

оценки по шкале NIHSS ≥ 5 баллов на 90-е сутки заболевания (AUC = 0,72; $p < 0,05$; чувствительность — 66,7%, специфичность — 72,1%).

Значение коэффициента интенсивности биосинтеза мелатонина $> 161,4$ на 30-е сутки МПИИ является предиктором уровня неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS ≥ 5 баллов) на 90-е (AUC = 0,77; $p < 0,05$; чувствительность — 91,7%, специфичность — 47,3%) и 180-е (AUC = 0,72; $p < 0,05$; чувствительность — 100,0%, специфичность — 43,2%) сутки заболевания.

Динамика содержания серотонина в плазме крови $\leq -0,262$ на 30-е сутки МПИИ является предиктором уровня неврологического дефицита (оценка по шкале NIHSS ≥ 5 баллов) на 90-е (AUC = 0,70; $p < 0,05$; чувствительность — 66,7%, специфичность — 72,1%) и 180-е (AUC = 0,70; $p < 0,05$; чувствительность — 66,7%, специфичность — 81,4%) сутки заболевания.

Литература

- Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Укр. вісн. психоневрол. — 2017. — Т. 25, вип. 1 (90). — С. 22—24.
- Шилоносова И. В. Запасы серотонина в плазме крови в динамике острого периода полушарного ишемического инсульта // Перм. мед. журн. — 2012. — Т. 29, № 4. — С. 52—60.
- Abumiya T., Katoh M., Moriwaki T. et al. Utility of early post-treatment single-photon emission computed tomography imaging to predict outcome in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2014. — Vol. 23 (5). — P. 896—901. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.028. Epub 2013 Sep 14.
- Arboix A., García-Eroles L., Oliveres M. et al. Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? // BMC Neurol. — 2010. — Vol. 10. — P. 47. doi: 10.1186/1471-2377-10-47.
- Bennett D. A., Krishnamurthi R. V., Barker-Collo S. et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study // Glob. Heart. — 2014. — N 9 (1). — P. 107—112. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.01.001.
- Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives // Rev. Neurol. (Paris). — 2016. — N 172 (1). — P. 59—68. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013. Epub 2015 Dec 21.
- Blacquiere D., Lindsay M. P., Foley N. et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Telestroke Best Practice Guidelines Update 2017. Heart and Stroke Foundation Canadian Stroke Best Practice Committees // Int. J. Stroke. — 2017. — N 1. — 1747493017706239. doi: 10.1177/1747493017706239.
- Douiri A., Grace J., Sarker S. J. et al. Patient-specific prediction of functional recovery after stroke // Int. J. Stroke. — 2017. — N 1. — 1747493017706241. doi: 10.1177/1747493017706241.
- Feigin V. L., Norrving B., Mensah G. A. Global burden of stroke // Circ. Res. — 2017. — N 120 (3). — P. 439—448. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
- Kim Y. D., Song D., Kim E. H. et al. Long-term mortality according to the characteristics of early neurological deterioration in ischemic stroke patients // Yonsei Med. J. — 2014. — Vol. 55 (3). — P. 669—675. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.669. Epub 2014 Apr 1.
- Krishnamurthi R. V., Moran A. E., Feigin V. L. et al. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20—64 years in 1990—2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study // Neuroepidemiol. — 2015. — Vol. 45 (3). — P. 190—202. Epub 2015 Oct 28.
- Noe-Sebastian E., Balasch-Bernat M., Colomer-Font C. et al. Disability after stroke: a longitudinal study in moderate and severe stroke patients included in a multidisciplinary rehabilitation program // Rev. Neurol. — 2017. — Vol. 64 (9). — P. 385—392. Spanish.
- Phuttharak W., Sawanyawisuth K., Sangpetngam B. et al. CT interpretation by ASPECTS in hyperacute ischemic stroke predicting functional outcomes // Jpn. J. Radiol. — 2013. — Vol. 31 (10). — P. 701—705. doi: 10.1007/s11604-013-0240-6. Epub 2013 Sep 5.
- Sampson U. K., Fowkes F. G., McDermott M. M. et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010 // Glob. Heart. — 2014. — N 9 (1). — P. 145—158. e21. doi: 10.1016/j.ghheart.2013.12.008. Review.
- Vahidy F. S., Hicks W. J. 2nd, Acosta I. et al. Neurofluctuation in patients with subcortical ischemic stroke // Neurol. — 2014. — Vol. 83 (5). — P. 398—405. doi: 10.1212/WNL.0000000000000643. Epub 2014 Jun 25.
- Van der Kemp J., Kruithof W. J., Nijboer T. C. W. et al. Return to work after mild-to-moderate stroke: work satisfaction and predictive factors // Neuropsychol. Rehabil. — 2017. — P. 1—16. doi: 10.1080/09602011.2017.1313746.
- Yeo L. L., Paliwal P., Teoh H. L. et al. Early and continuous neurologic improvements after intravenous thrombolysis are strong predictors of favorable long-term outcomes in acute ischemic stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2013. — Vol. 22 (8). — P. e590—596. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.024. Epub 2013 Aug 15.

С. О. МЕДВЕДКОВА

Запорізький державний медичний університет

Нейрогормональні критерії прогнозування рівня неврологічного дефіциту в ранній відновний період мозкового півкульового ішемічного інсульту

Мета — розробити нейрогормональні критерії прогнозування рівня неврологічного дефіциту в ранній відновний період мозкового півкульового ішемічного інсульту (МПІІ) на підставі визначення рівня мелатоніну в сироватці крові та концентрації серотоніну в плазмі крові.

Матеріали і методи. Проведено комплексне дослідження 77 хворих (середній вік — $(57,9 \pm 0,9)$ року) у ранній відновний період МПІІ з використанням шкали NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання, комп'ютерної томографії головного мозку. Концентрацію мелатоніну в сироватці крові та рівень серотоніну в плазмі крові визначали на 10-ту та 30-ту добу захворювання. Розраховували відношення вмісту мелатоніну до рівня серотоніну (ВМС).

Результати. Найінформативнішими параметрами для прогнозування оцінки за шкалою NIHSS ≥ 5 балів на 90-ту добу МПІІ є: динаміка вмісту серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу (AUC = 0,82, $p < 0,05$), величина ВМС на 30-ту добу (AUC = 0,77, $p < 0,05$), вміст серотоніну в плазмі крові на 30-ту (AUC = 0,70, $p < 0,05$) і 10-ту добу (AUC = 0,65, $p < 0,05$); для прогнозування рівня неврологічного дефіциту (оцінка за шкалою NIHSS ≥ 5 балів) на 180-ту добу МПІІ — динаміка величини ВМС на 30-ту добу (AUC = 0,73, $p < 0,05$), величина ВМС на 30-ту добу (AUC = 0,72, $p < 0,05$), динаміка рівня серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу (AUC = 0,70, $p < 0,05$) і його вміст на 10-ту добу (AUC = 0,65, $p < 0,05$).

Висновки. Рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу $\leq 0,18$ мкмоль/л є предиктором оцінки за шкалою NIHSS ≥ 5 балів на 90-ту добу захворювання (AUC = 0,72, $p < 0,05$; чутливість — 66,7%, специфічність — 72,1%); динаміка вмісту серотоніну в плазмі крові $\leq -0,262$ на 30-ту добу МПІІ — предиктором рівня неврологічного дефіциту (оцінка за шкалою NIHSS ≥ 5 балів) на 90-ту (AUC = 0,70, $p < 0,05$; чутливість — 66,7%, специфічність — 72,1%) та 180-ту добу захворювання (AUC = 0,70, $p < 0,05$; чутливість — 66,7%, специфічність — 81,4%).

Ключові слова: півкульовий ішемічний інсульт, серотонін, мелатонін, прогноз.

S. O. MEDVEDKOVA

Zaporizhzhya State Medical University

Neurohormonal criteria for neurological deficit level prediction in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke

Objective — to develop neurohormonal criteria for neurological deficit level prediction in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke on the basis of melatonin serum level determination and plasma concentration of serotonin.

Methods and subjects. Complex examination was performed for 77 patients (mean age of patients was 57.9 ± 0.9 years) in early recovery period of CHS using National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale on the 10th, 30th, 90th and 180th day of disease, CT scan. The determination of melatonin serum level and plasma concentration of serotonin was on the 10th, 30th days of the disease. The melatonin/serotonin ratio (MSR) = melatonin serum level/plasma concentration of serotonin was calculated.

Results. The most informative parameters for prediction of the value by means of NIHSS ≥ 5 score on the 90th day of CHS are: dynamics of serotonin plasma level on the 30th day (AUC = 0.82, $p < 0.05$), the level of MSR on the 30th day (AUC = 0.77, $p < 0.05$), serotonin plasma level on the 30th day (AUC = 0.70, $p < 0.05$) and on the 10th day (AUC = 0.65, $p < 0.05$); for prediction the level of neurological deficit by means of NIHSS ≥ 5 score on the 180th day of CHS — the dynamics of MSR on the 30th day (AUC = 0.73, $p < 0.05$), level of MSR on the 30th day (AUC = 0.72, $p < 0.05$), dynamics of serotonin plasma level on the 30th day (AUC = 0.70, $p < 0.05$) and its level on the 10th day (AUC = 0.65, $p < 0.05$).

Conclusions. Serotonin plasma level on the 30th day ≤ 0.18 mcml/l is the predictor of value according to NIHSS ≥ 5 score on the 90th day of disease (AUC = 0.72, $p < 0.05$; sensitivity = 66.7%, specificity = 72.1%); dynamics of serotonin plasma level ≤ -0.262 on the 30th day of CHS is the predictor of neurological deficit as for NIHSS ≥ 5 score on the 90th day of disease (AUC = 0.70, $p < 0.05$; sensitivity = 66.7%, specificity = 72.1%) and on the 180th day of disease (AUC = 0.70, $p < 0.05$; sensitivity = 66.7%, specificity = 81.4%).

Key words: ischemic hemispheric stroke, serotonin, melatonin, prognosis.



В. В. АБРАМЕНКО¹, О. Є. КОВАЛЕНКО²

¹ ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Чинники ризику виникнення спастичних форм дитячого церебрального паралічу залежно від гестаційного віку немовляти

Мета — дослідити ймовірні чинники ризику формування спастичних форм дитячого церебрального паралічу (ДЦП) залежно від гестаційного віку дитини.

Матеріали і методи. Проаналізовано клініко-анамнестичні дані 193 родин, у яких народилися діти зі спастичними формами ДЦП. Залежно від гестаційного віку дитини сім'ї було розділено на дві групи: основну (сім'ї з дітьми, які народилися доношеними) і групу порівняння (сім'ї з дітьми, народженими передчасно). Порівнювали показники, які стосувалися сімейного, акушерського анамнезу матері, особливості перебігу пре- і постнатального періоду, наявність шкідливих звичок у батьків.

Результати. Визначено, що наявність та поєднання таких чинників, як вік батьків понад 30 років, обтяжений акушерський анамнез матері (перенесені пологи до досліджуваної вагітності, викидні, аборти) та ускладнені пологи, дають змогу прогнозувати передчасне народження дитини із формуванням ДЦП. Недостатня увага до стану немовлят та недооцінювання наявного неврологічного дефіциту, особливо у доношених немовлят, перешкоджали своєчасному лікуванню та реабілітації дитини, що призводило до розвитку ДЦП.

Висновки. Вік батьків понад 30 років, обтяжений акушерський анамнез матері, ускладнені пологи дають підставу спрогнозувати народження дитини із формуванням ДЦП. У разі доношених дітей виявлено недостатню увагу до оцінки стану немовлят та наявного неврологічного дефіциту.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, спастична форма, фактор ризику, центральна нервова система, доношені, передчасно народжені.

Дитяча інвалідність — одна з актуальних медико-соціальних проблем. За даними експертів ВООЗ [3], кількість дітей віком до 16 років з обмеженням життєвих і соціальних функцій становить близько 10 %, тобто більше 120 млн.

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) — це симптомокомплекс з широким клінічним поліморфізмом, який виникає внаслідок ураження головного мозку. Причини та особливості цього захворювання остаточно не встановлено [1, 7, 13, 20].

До важливих чинників ризику формування ДЦП зазвичай відносять низьку масу тіла новонародженого і передчасне народження [5, 17]. Поширеність ДЦП серед живонароджених становить 6,2 випадку

на 1000 новонароджених з масою тіла від 1500 до 2499 г [19]. У разі маси тіла нижче 1500 г відзначено різке зростання частоти ДЦП — 59,5 випадку на 1000 новонароджених, тоді як у разі маси тіла понад 2500 г цей показник становить 1,1 випадку. Збільшення ризику формування ДЦП у недоношених дітей пов'язують з двома основними групами чинників. По-перше, недоношеність завжди асоціюється з високою частотою ускладнень у період виходжування, таких як внутрішньомозкові крововиливи, інфекції, порушення дихальної та серцевої діяльності. По-друге, передчасні пологи можуть бути спричинені ускладненнями вагітності, які на момент пологів стали причиною неврологічних ушкоджень плода [5]. Співвідношення пре-, анте-, інтранатальних та неонатальних чинників ураження го-

© В. В. Абраменко, О. Є. Коваленко, 2017

ловного мозку при ДЦП варіює в широких межах: частка пренатальних форм становить від 30 до 60 %, інтранатальних — від 27 до 54 %, постнатальних — від 6 до 25 % [2, 16].

Причиною виникнення церебрального ураження в 70—80 % випадків вважають вплив на мозок комплексу шкідливих чинників [3]. Незважаючи на доведений факт негативного впливу різних чинників на розвиток нервової системи дитини, ступінь впливу суттєво відрізняється за даними різних авторів.

Мета роботи — дослідити ймовірні чинники ризику та можливості формування спастичних форм дитячого церебрального паралічу залежно від гестаційного віку дитини.

Матеріали і методи

Вивчено показники 193 родин, розподілених на дві групи. Основна група — 83 родини, які мали доношених дітей зі спастичними формами (СФ) ДЦП (50 (60,24 %) хлопчиків та 33 (39,76 %) дівчинки, середній вік — $(28,8 \pm 1,8)$ міс), група порівняння — 110 родин із передчасно народженими дітьми із СФ ДЦП (66 (60 %) хлопчиків та 44 (40 %) дівчинки, середній вік — $(26,0 \pm 1,5)$ міс).

Досліджували такі критерії:

1. Вік батьків на час вагітності, від якої народилася хвора дитина, та наявність шкідливих звичок.
2. Акушерський анамнез матері до цієї вагітності.
3. Особливості перебігу вагітності, пологів та постнатального періоду дитини.

Для визначення ймовірності та значення впливу різних чинників проводили статистичну обробку отриманих даних за допомогою:

- методу оцінювання важливості інформації, запропонованого К. Шенноном: інформаційно-ентропійним способом (за усуненою ентропією) обчислювали для кожного фактора ризику нормовану кількість інформації щодо прогнозування формування ДЦП. Чинники належності оцінювали як нормовану кількість, котра змінюється від 0 до 1 (0,00—100 %) [6, 18];

- аналізу чотирипольних таблиць при підрахунку: χ^2 -тесту Пірсона та відношення шансів (відношення шансів події (ВШ) — універсальний показник асоціювання симптом-хвороба з урахуванням 95 % довірчого інтервалу (ДІ) і відносного ризику (ВР), який показує, у скільки разів зростає ймовірність захворіти за наявності чинника).

Для визначення взаємозв'язків між окремими показниками і тенденцій зміни їх значень використовували методи кореляційного та регресійного аналізу. Аналіз і статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм Excel 2007 та Statistica 6.0.

Результати та обговорення

За допомогою кореляційного аналізу Пірсона виявили, що в групі порівняння існує прямо пропо-

рційний сильний зв'язок між віком батьків на час пологів ($r = 0,77$; $p < 0,05$), між масою тіла і довжиною плода ($r = 0,79$; $p < 0,05$), в основній групі — прямо пропорційний зв'язок між гестаційним віком і довжиною тіла немовляти ($r = 0,72$; $p < 0,05$), між довжиною тіла і масою тіла немовляти ($r = 0,74$; $p < 0,05$), між недостатнім обстеженням на перинатальні інфекції та проведеними нейросонографіями головного мозку ($r = 0,70$; $p < 0,05$).

Серед передчасно народжених дітей група показників (гестаційний вік, метаболічна енцефалопатія та природжена вада розвитку) функціонально пов'язана з групою інших показників (4—6 балів за шкалою Апгар, маса тіла і довжина тіла немовляти) з коефіцієнтом канонічної кореляції 0,82 ($p < 0,05$).

При підрахунку прогностичної значущості чинника ризику за Шенноном народити передчасно дитину із діагнозом ДЦП визначено, що на чинник «вік батьків понад 30 років» припадає 17,2—18,47 %, на чинники, котрі впливають під час цих пологів (передчасне відторгнення плаценти, порушення (передчасне/запізнення) відходження навколоплідних вод) — 38,72 %, на наслідки цих пологів, які впливають на стан дитини, зокрема на гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС — 10 %, на стан дитини за шкалою Апгар — 25,92 %, на довжину тіла новонародженого — 67,14 %, на масу тіла новонародженого — 76,14 %, на гестаційний вік — 93,30 %.

При аналізі чинника «вік батьків на час пологів» установлено, що у групі порівняння вік батька понад 30 років траплявся у 2,2 разу частіше, ніж в основній групі (ВШ 2,34; 95 % ДІ 0,73—6,53), вік матері понад 30 років — у 0,5 разу частіше (ВШ 0,5; 95 % ДІ 0,9—2,9), але при аналізі за χ^2 -тестом статистично значущої різниці не виявлено. Отримані дані в літературних джерелах практично не розглядали [15].

Оцінка чинника «шкідливі звички» показала, що в групі порівняння курив частіше батько — у 1,15 разу (ВШ 1,34; 95 % ДІ 0,87—1,53), мати — у 1,13 разу (ВШ 1,2; 95 % ДІ 1,04—19,7), зловживав алкоголем батько — у 1,56 разу (ВШ 1,65; 95 % ДІ 0,7—3,7), мати — у 0,4 разу (ВШ 0,4; 95 % ДІ 0,04—4,1), ($p > 0,05$). Отримані результати частково узгоджувалися з даними досліджень [10, 15], авторами яких визнано сам факт зловживання та частоту зловживання алкоголем серед спостережуваних.

При аналізі чинника «обтяжений акушерський анамнез» виявлено, що група матерів з передчасно народженими дітьми має більш обтяжений акушерський анамнез порівняно з матерями з доношеними дітьми за показниками: «старші брати/сестри в родині» — майже вдвічі (відповідно 45,5 та 21,7 %), «аборти» — у 2,6 разу частіше (19,1 та 7,2 %, $p < 0,05$).

При подальшому аналізі виявлено, що акушерський анамнез матерів у групах відрізнявся (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння акушерського анамнезу матері в групах до досліджуваної вагітності (n = 193)

Чинник ризику	Основна група (n = 83)	Група порівняння (n = 110)	p (тест χ^2)	ВШ	95 % ДІ	ВР
Кількість попередніх вагітностей (викидні, аборти)	83	168	< 0,01	2,0	1,1—1,4	1,2
Наявність попередніх вагітностей (викидні, аборти)	31	56	0,06	1,7	1,0—3,1	1,4
Кількість перенесених пологів до вагітності	22	63	< 0,01	3,1	1,3—3,0	2,0
Наявність перенесених пологів до вагітності	19	50	< 0,01	2,8	1,5—5,3	2,0

Отримані результати узгоджувалися з даними досліджень [5, 11, 15], але за кількістю пологів, погіршенням репродуктивного здоров'я, затримкою росту плода та розвитком ДЦП нами виявлено сильнішу залежність. Отже, при вивченні особливостей перебігу досліджуваної вагітності встановлено, що в обох групах був обтяженішим перебіг вагітності за показником: в основній групі — нефропатія у другій половині вагітності (13,3 порівняно з 0,9%), у групі порівняння — анемія у другій половині вагітності (6,4 порівняно з 1,2%, $p < 0,05$).

В основній групі частіше, ніж у групі порівняння, траплялися затяжні пологи (42,2 та 9,1% відповідно), слабкість пологової діяльності (31,3 і 16,4%), стимуляція медична (63,6 та 43,1%), стимуляція фізична (33,3 і 9,2%), безводний період понад 6 год (31,3 та 12,7%), а у групі порівняння — передчасне відторгнення плаценти (10,9 та 3,6%), порушення відходження навколоплідних вод (20,0 та 6,0%, $p < 0,05$), що пояснює стрімкість пологів (31,8 та 12,0%), кількість випадків кесаревого розтину (28,2 і 13,3%), вакуум-екстракцій (43,1 та 1,2%, $p < 0,05$).

За ВШ основна група мала такі показники: затяжні пологи (ВР 2,4, ВШ 3,1; 95% ДІ 1,3—4,6; $p < 0,01$), слабкість пологової діяльності (ВР 1,2, ВШ 1,3; 95% ДІ 0,7—2; $p < 0,05$), стимуляція медична (ВР 1,3, ВШ 1,5; 95% ДІ 0,9—2; $p < 0,05$), стимуляція фізична (ВР 2,9, ВШ 3,6; 95% ДІ 1,3—6,9), ($p < 0,01$), безводний період понад 6 год (ВР 1,9, ВШ 2,6; 95% ДІ 1,1—3,2; $p < 0,05$) і переважала групу порівняння. Група порівняння: передчасне відшарування плаценти (ВР 2,5, ВШ 2,84; 95% ДІ 0,8—8,1), порушення відходження навколоплідних вод (ВР 2,43, ВШ 3,13; 95% ДІ 1—5,9), кесарів розтин (ВР 2,13, ВШ 2,6; 95% ДІ 1,13—4; $p < 0,05$), стрімкі пологи (ВР 2,9, ВШ 3,9; 95% ДІ 1,5—5,5; $p < 0,01$), вакуум-екстракція (ВР 20,2, ВШ 28,4; 95% ДІ 2,8—144,6; $p < 0,01$). Результати дослідження узгоджуються з даними Г.В. Клиточенко та співавт., П.С. Кривоножкина та співавт. [7, 8, 12] про збільшення кількості передчасних пологів та передчасно народжених дітей як наслідок зазначених чинників.

За гестаційним віком і антропометричними даними немовлят група порівняння статистично значущо поступалася основній групі ($p < 0,05$), що пояснює більшу частку в ній дітей з оцінкою за шкалою Апгар 4—6 балів (відповідно 55% та 31%),

із субпендимальними крововиливами та внутрішньошлуночковими крововиливами (17,3 та 6,0%), метаболічних енцефалопатій (18,2 і 6,0%) та кількість немовлят, переведених з пологового будинку до відділення патології новонароджених (85,8%). Незважаючи на велику частоту (47,69%) оцінки 7—10 балів за шкалою Апгар, основна група значно переважала за травматичними ушкодженнями м'яких тканин голови та кісток черепа (27,03 і 4,8%) та гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (49,4 та 30,9%, $p < 0,05$).

За ВШ в основній групі частіше траплялися гіпоксично ішемічна енцефалопатія — в 1,3 рази (ВШ 1,8; 95% ДІ 1,0—1,9; $p < 0,05$), травматичні ушкодження м'яких тканин голови та кісток черепа — у 2,9 рази (ВШ 4; 95% ДІ 1,6—5,4; $p < 0,01$), у групі порівняння — метаболічна енцефалопатія — у 3,3 рази (ВШ 3,9; 95% ДІ 1,3—8,4; $p < 0,01$). Отримані дані частково узгоджувалися з результатами досліджень [5, 8, 9, 11, 14, 16] щодо існування прямо

Таблиця 2

Синдроми новонароджених

Синдром	Доношені	Передчасно народжені
«Неврологічно здорові»	21,0	3,6
Гіпертензійно-гідроцефальний синдром	3,7	8,2
Гідроцефальний синдром	7,4	10,0
Мікроцефальний синдром	2,4	0
Синдром м'язової гіпотонії	8,7	10,0
Синдром м'язової дистонії/дискінезії	8,7	10,9
Синдром рухових порушень (парези, паралічі)	8,7	18,2
Бульбарний, псевдобульбарний синдром	1,2	0
Синдром гіперзбудливості	4,9	10,9
Судомний, епілептичний синдром	19,0	4,6
Синдром м'язового гіпертонусу	9,9	11,8
Затримка статокінетичного розвитку	0	2,7
Невідомо	4,9	9,1

пропорційного зв'язку між великою кількістю передчасно народжених та гіпоксично-ішемічними ушкодженнями ЦНС і пологовими травмами. Ми дослідили розподіл показників та силу впливу.

Неврологічні синдроми новонароджених були різноманітними (табл. 2). В основній групі при виписуванні з пологового будинку переважали «неврологічно здорові» (21,0%) та діти із судомно-епілептичним синдромом (19,0%, $p < 0,05$) а в групі порівняння — немовлята з руховими порушеннями (18,2%, $p < 0,05$).

В основній групі статистично значущо ($p < 0,05$) переважав показник передчасного виписування немовляти додому (42,0 порівняно з 9,4%), проведення першого огляду невролога після 3 міс життя (26,3 порівняно з 7,5%). Передчасно народжені діти отримували значно більшу увагу з боку лікарів та були переведені до відділень патології новонароджених (85,8 порівняно з 54,3%), оглядалися дитячим неврологом у відділенні патології новонароджених (53,8 порівняно з 35,5%), їм проведено нейровізуалізацію головного мозку (78,3 порівняно з 59,6%, $p < 0,05$). Чинник «вчасно народжений», імовірно, зменшував пильність лікарів, і новонародженим не проводили необхідні дообстеження, їх передчасно виписували додому, хоча матері відзначали «негаразди» у немовлят (гіперзбудливість або млявість, порушення сну, напруження м'язів тощо).

В основній групі переважали такі чинники ризику: передчасне виписування з пологового будинку

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — В. А., О. К.; збір матеріалу — В. А.; редагування — О. К.

(у 4,5 разу частіше; ВШ 6,94; 95% ДІ 2,4—8,5), недостатня увага до дитини: огляди неврологом (у 3 рази; ВШ 4; 95% ДІ 1,6—5,8), дослідження прямими методами нейровізуалізації головного мозку (у 3,3 рази; ВШ 3,9; 95% ДІ 1,3—8,5) ($p < 0,01$). Ці дані проаналізовано вперше.

Висновки

Виявлено, що вік батьків понад 30 років, обтяжений акушерський анамнез матері (перенесені пологи до досліджуваної вагітності, викидні, аборти), ускладнені пологи дають підставу спрогнозувати передчасне народження дитини із формуванням дитячого церебрального паралічу. Доведено, що чим більша кількість вагітностей, пологів та абортів в анамнезі у матері віком понад 30 років, тим вищий ризик ускладненого перебігу наступної вагітності та порушень ембріогенезу в плоді ($p < 0,05$).

У разі доношених дітей виявлено недостатню увагу до оцінки стану немовлят та недооцінювання наявного неврологічного дефіциту (недостатність оглядів неврологом у пологовому будинку, досліджень прямими методами нейровізуалізації головного мозку, передчасне виписування додому ($p < 0,05$)), які перешкоджали своєчасному лікуванню та реабілітації дитини, що призводило в подальшому до розвитку дитячого церебрального паралічу.

Перспективними є дослідження щодо співпраці невролога, дитячого невролога з акушером-гінекологом і педіатром.

Література

1. Антипкін Ю. Г., Кирилова Л. Г., Авраменко Т. В., Шевченко О. А. Вроджені вади розвитку ЦНС: сучасний стан проблеми. Клініко-неврологічні особливості та питання оптимізації пренатальної діагностики // Журн. НАМН України. — 2015. — Т. 21, № 2. — С. 201—214.
2. Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Тимонина О. В. Особенности неврологии детского возраста // Невропатология и психиатрия. — 1987. — № 10. — С. 145—148.
3. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-Х, 2001. — С. 638—639.
4. Батышева Т. Т. Детский церебральный паралич современные представления о проблеме // Рус. мед. журн. — 2012. — Т. 20, № 8. — С. 401—405.
5. Дудникова Э. В., Орлова Е. В. Этиопатогенетические основы формирования детского церебрального паралича // Мед. вестн. Юга России. — 2016. — № 3. — С. 14—17.
6. Карандеев Д. Ю. Анализ перспектив использования меры неопределенности информации в целях повышения качества проектирования сложных технических систем // Инновационная наука. — 2015. — № 12. — С. 65—66.
7. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Кривоножкина П. С., Малюжинская Н. В. Клиника и диагностика детского церебрального паралича // Лекарственный вестн. — 2015. — Т. 9, № 1 (57). — С. 21—25.
8. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Малюжинская Н. В., Кривоножкина П. С. Оценка влияния перинатальных факторов риска на развитие детского церебрального паралича // Междунар. Науч. Ин-т «Educatio». — 2015. — 4 (13). — С. 109—110.
9. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Малюжинская Н. В., Кривоножкина П. С. Перинатальные факторы риска развития детского церебрального паралича // Наука в современном информационном обществе: Материалы 6-го междунар. научно-практич. конф. — 2015. — С. 36—38.
10. Кожевникова Т. Н., Мымрина А. М., Ратникова Е. Б. Анализ факторов риска, приводящих к формированию перинатальных поражений ЦНС у доношенных и недоношенных детей // Вестн. науч. конф. — ООО Консалтинговая компания Юком, 2016. — № 3—5. — С. 67—72.
11. Косілова С. Є. Акушерські та перинатальні ускладнення як фактори ризику затримки росту плода // Буковин. мед. вісн. — 2016. — № 2 (78). — С. 48—50.
12. Кривоножкина П. С., Малюжинская Н. В., Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л. Оценочная шкала прогнозирования риска развития детского церебрального паралича у новорожденных // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. — 2014. — № 4 (52). — С. 20—23.
13. Малюжинская Н. В., Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Кривоножкина П. С. Сравнительная характеристика перинатальных факторов развития детского церебрального паралича // Современные концепции научных исследований. — 2014. — № 7. — С. 85.
14. Ортеменко Є. П. Перинатальні фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених із нормальною та низькою масою тіла // Міжнар. неврол. журн. — 2015. — № 4 (74). — С. 46—50.
15. Сакаева Д. Р., Хайретдинова Т. Б., Цыпина Л. Г. Факторы риска и прогнозирование задержки нервно-психического развития детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной

- нервной системы и врожденными пороками сердца // Перм. мед. журн. — 2013. — Т. 30, № 1. — С. 34—39.
16. Соколовская Т. А., Армашевская О. В., Чучалина Л. Ю. Проблема репродуктивного здоровья с позиции перинатологии // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2016. — № 61 (4). — С. 55—58.
 17. Freire G., Shevell M., Oskoui M. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age // Eur. J. Paediatric Neurol. — 2015. — Vol. 19, N 2. — P. 218—225.
 18. Lombardi O., Holik F., Vanni L. What is Shannon information? // Synthese. — 2016. — Vol. 193, N 7. — P. 1983—2012.
 19. Pacula A. T., Van Naarden Braun K., Yeargin-Allsop M. Cerebral palsy: classification and epidemiology // J. Cerebral Palsy. — 2009. — Vol. 20, N 3. — P. 437.
 20. Sukhov A., Wu Y., Xing G. et al. Risk factors associated with cerebral palsy in preterm infants // J. Mat.-Fet. Neonatal Med. — 2012. — Vol. 25, N. 1. — P. 53—57.

В. В. АБРАМЕНКО¹, О. Е. КОВАЛЕНКО²

¹ГУ «Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическим поражением нервной системы МЗ Украины», Киев

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П. Л. Шупика, Киев

Факторы риска возникновения спастических форм детского церебрального паралича в зависимости от гестационного возраста младенца

Цель — исследовать вероятные факторы риска формирования спастических форм детского церебрального паралича (ДЦП) в зависимости от гестационного возраста ребенка.

Материалы и методы. Проанализированы клинично-анамнестические данные 193 семей, в которых родились дети со спастическими формами ДЦП. В зависимости от гестационного возраста ребенка семьи были распределены на две группы: основную (семьи с детьми, которые родились доношенными) и группу сравнения (семьи с детьми, рожденными преждевременно). Сравнивали показатели, которые касались семейного и акушерского анамнеза матери, особенности течения пре- и постнатального периода, наличие вредных привычек у родителей.

Результаты. Определено, что наличие и сочетание таких факторов, как возраст родителей свыше 30 лет, обремененный акушерский анамнез матери (перенесенные роды до данной беременности, выкидыши, аборт) и осложненные роды, позволяют прогнозировать преждевременное рождение ребенка с формированием ДЦП. Недостаточное внимание к состоянию младенцев и недооценивание имеющегося неврологического дефицита, особенно у доношенных младенцев, препятствовали своевременному лечению и реабилитации ребенка, что приводило к развитию ДЦП.

Выводы. Возраст родителей свыше 30 лет, обремененный акушерский анамнез матери, осложненные роды позволяют спрогнозировать рождение ребенка с формированием ДЦП. В случае доношенных детей выявлено недостаточное внимание к оценке состояния младенцев и имеющемуся неврологическому дефициту.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастическая форма, фактор риска, центральная нервная система, доношенные, недоношенные.

V. V. ABRAMENKO¹, O. E. KOVALENKO²

¹Ukrainian Medical Rehabilitation Center for Children with Organic Diseases of the Nervous System of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

²P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Risk factors of the spastic forms of the infantile cerebral palsy depending on the infant age gestation

Objective — to study potential risk factors of the spastic forms of the infantile cerebral palsy depending on the infant age gestation.

Methods and subjects. The article presents the results of the clinical examination of 193 families with children with spastic forms of cerebral palsy to study the risk factors of the pathology origination. Families were separated into two groups according to the gestational age of a new born child: one group (families with cerebral palsy in full-term children) and control group (families with cerebral palsy in pre-term children). The groups were compared according to the family, obstetric history of the mother and pre- and post-natal data, and the presence of bad habits from their parents.

Results. It was defined that the presence and combination of such factors as parents' age (over 30 years), mother's complicated obstetric history (previous labours, miscarriages, abortions) and complicated labours allow to predict pre term baby birth with a risk of cerebral palsy development. Insufficient attention towards infants' health and underestimation of neurological deficiency, especially in pre-term babies, prevented in time treatment and rehabilitation which caused cerebral palsy development.

Conclusions. Parents' age over 30 years, mother's complicated obstetric history and complicated labours allow to predict baby birth with a risk of cerebral palsy development. In case of full term babies, insufficient attention towards infants' health state assessment and neurological deficiency were observed.

Key words: cerebral palsy, spastic form, risk factor, central nervous system, full-term, pre-term.



В. В. МОРГУН¹, Л. М. ВЕРБОВА¹, Л. Л. МАРУЩЕНКО¹,
А. В. ШАВЕРСЬКИЙ¹, М. О. МАРУЩЕНКО²

¹ ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Якість життя дітей з медулобластомами мозочка після комбінованого лікування

Мета — проаналізувати віддалені результати комбінованого лікування медулобластом (МБ) мозочка у дітей із урахуванням показників якості життя в динаміці.

Матеріали і методи. Проведено аналіз результатів лікування 297 дітей із МБ мозочка. Вік дітей — від 3 міс до 18 років (середній вік — $7,6 \pm 2,1$ року): 33 (11,1%) пацієнти мали вік 0—3 роки, 97 (32,6%) — 3—7 років, 114 (38,5%) — 7—11 років, 53 (17,8%) — 12—18 років). Усім пацієнтам виконано до- та післяопераційне клініко-інструментальне обстеження, яке передбачало проведення комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії головного та спинного мозку, дослідження люмбального ліквору згідно з рекомендаціями. В ранній післяопераційний період помер 31 (10,8%) хворий. Катамнез у терміни 1 місяць — 10 років простежено у 266 (84,6%) хворих. Променеву терапію проведено 186 (66,9%) дітям, хіміотерапію — 121 (45,4%). Функціональний стан оцінювали за шкалою Карновського (Ланського) та шкалою Ю.О. Орлова.

Результати. При госпіталізації у 48% пацієнтів індекс Карновського становив 60—70 балів і більше, у 45% — 50—60 балів, у 7% — 30—40 балів. У понад 80% випадків розмір МБ перевищував 3 см у діаметрі. МБ переважно проростала ІV шлуночок і поширювалася на прилеглі структури задньої черепної ямки. Тотальне видалення пухлини проведено у 113 (40,6%) випадках, субтотальне — у 149 (53,6%), часткове видалення або біопсію — у 18 (5,8%). У 49 (16,5%) пацієнтів виявлено післяопераційні ускладнення. У молодшій віковій групі метастазування спостерігали у 18,0% хворих, у старших групах — у 13,8%.

Висновки. Після хірургічного лікування МБ мозочка у дітей медіана безрецидивного виживання не перевищувала 12—24 міс у всіх вікових групах, при доповненні лише променевою терапією або хіміотерапією — 18—24 міс, при повному виконанні протоколів ад'ювантного лікування у дітей віком 4—18 років — 36 міс, у дітей перших 3 років життя — 12 та 18 міс відповідно.

Ключові слова: медулобластоми мозочка, діти, комбіноване лікування, безрецидивне виживання, якість життя.

Медулобластоми (МБ) мозочка належать до найзлоякісніших пухлин головного мозку, які трапляються переважно у дитячому віці та характеризуються високим ступенем метастазування [1, 6, 7, 9, 17]. Основні методи лікування дітей із МБ мозочка — хірургічне видалення пухлини, променева терапія, яка передбачає краніоспінальне опромінення, та поліхіміотерапія [1, 9, 11, 17]. Мета проведення ад'ювантної терапії — посилення локального і системного контролю за пухлиною у межах ЦНС, що дає змогу збільшити виживання

дітей з МБ [6, 5, 7, 11, 13, 16, 17]. У літературі є дані щодо значущості чинників, які пов'язані з несприятливим прогнозом щодо тривалості та якості життя дітей із МБ мозочка, зокрема вік дитини до 3 років, наявність метастазів на момент встановлення діагнозу, неповне хірургічне видалення пухлини тощо [5, 13, 18]. Поліпшення результатів хірургічного лікування МБ у дітей різних вікових груп залишається актуальною проблемою дитячої нейрохірургії [1, 5, 16—18].

Мета роботи — проаналізувати віддалені результати комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей з урахуванням показників якості життя в динаміці.

© В. В. Моргун, Л. М. Вербова, Л. Л. Марущенко, А. В. Шаверський, М. О. Марущенко, 2017

Матеріали і методи

Проведено аналіз результатів ведення 297 дітей із МБ мозочка, які перебували на лікуванні у відділі нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України» у 1991—2014 рр. Співвідношення дівчаток та хлопчиків — 1:2. Вік дітей — від 3 міс до 18 років (середній вік — $7,6 \pm 2,1$) року): 33 (11,1%) пацієнти мали вік 0—3 роки, 97 (32,6%) — 3—7 років, 114 (38,5%) — 7—11 років, 53 (17,8%) — 12—18 років.

Усім хворим виконано до- та післяопераційне клініко-інструментальне обстеження, яке передбачало проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного та спинного мозку і дослідження люмбального ліквору згідно з рекомендаціями [1, 5, 6]. Солідні пухлини виявлено у 96,8% дітей, кістозні — у 3,2%. Оклюзійну гідроцефалію відзначено у 247 (88,8%) пацієнтів, у 71 (25,5%) випадку виконано лікворощунтувальні операції.

Променеву терапію (ПТ) проведено 186 (66,9%) дітям, хіміотерапію (ХТ) — 121 (45,4%).

Катамнез простежено у 266 (84,6%) хворих. Середня тривалість катамнезу — 2 роки (від 1 міс до 10 років). Катамнез вивчали з урахуванням оцінки психомоторного розвитку і загального статусу дітей у до- та післяопераційний період із використанням загальноприйнятих шкал якості життя для онкологічних хворих віком понад 16 років (Karnofsky Scale (1948) [10]) та менше 16 років (Lansky Scale (1987) [12]). Також оцінювали психосоціальну адаптацію згідно зі «Шкалою якості життя дітей з ураженнями нервової системи» [1], розробленою у ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України».

Результати дослідження оброблено статистично із використанням пакета програм MS Office та Statistica. Розраховували частотні характеристики показників (у %), середні арифметичні величини, оцінювали їх варіабельність (середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (m)). Оцінку статистичної значущості відмінності між групами проводили для порівняння кількісних показників у разі нормально розподілу даних за критерієм Манна—Уїтні, для кількісних показників — за критерієм χ^2 . Для визначення тривалості безрецидивного виживання хворих використовували методику Каплана—Мейєра із застосуванням критерію Вілкоксона—Гехана. Як інтегральний показник, який характеризує асиметричний розподіл тривалості життя хворих, використовували медіану безрецидивного виживання (мінімальний часовий проміжок, до якого доживає 50% пацієнтів без появи ознак продовженого росту або метастазування). Відмінності між показниками вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При аналізі клініко-анамнестичних даних виявлено, що у 220 (77,1%) пацієнтів анамнез захворювання становив 1—3 міс, у 61 (20,5%) — 3—6 міс,

у 16 (5,4%) — понад 6 міс. На момент госпіталізації задовільний стан відзначено у 145 (48,8%) дітей, стан середнього ступеня тяжкості — у 134 (45,1%), тяжкий — у 16 (5,4%), дуже тяжкий — у 2 (0,7%).

Показники якості життя (функціональний стан хворих) оцінювали за допомогою індексу Карновського (ІК) згідно зі шкалою Карновського (Ланського) в динаміці: до операції, у ранній та віддалений післяопераційний період [10, 12]. Так, при госпіталізації у 48% пацієнтів ІК становив 60—70 балів і більше, у 45% — 50—60 балів, у 7% — 30—40 балів. Серед дітей віком 0—3 роки частка пацієнтів із вихідним ІК 60—70 балів і більше була найменшою — 30%, тоді як серед дітей віком 3—7 років цей показник становив 46,4%, серед дітей віком 7—11 років — 53,3%, серед дітей віком 12—18 років — 62,3%. ІК 50—60 балів найчастіше відзначали у дітей віком 0—3 роки — 54,5%. Із віком кількість дітей у такому функціональному стані знижувалася за рахунок переважання кращого функціонального стану. Так, у віковій групі 12—18 років ІК 50—60 балів виявлено у 37,7% дітей. Кількість дітей із низьким ІК (> 40 балів) також відрізнялася у різних вікових групах: 15,1% серед дітей віком 0—3 роки, 5% серед пацієнтів віком 3—7 років, 1,75% серед дітей віком 7—11 років, 0% серед дітей віком 12—18 років. Тенденцію до переважання гіршого функціонального стану серед дітей перших 3 років життя при госпіталізації можна пояснити пізнішим зверненням, оскільки виражені клінічні симптоми виникають у цій віковій групі зазвичай при великих розмірах пухлини, а загальномозкова симптоматика переважає над вогнищевою, що зумовлено компенсаторними можливостями мозку в умовах підвищеного внутрішньочерепного тиску за рахунок анатомо-фізіологічних особливостей формування черепа і мозку в дітей раннього віку та специфікою локалізації МБ [1, 6, 13].

У понад 80% спостережень розмір МБ становив понад 3 см у діаметрі, переважно проростаючи при цьому ІV шлуночок і поширюючись на прилеглі структури задньої черепної ямки. МБ проростала в стовбурові структури мозку, мосто-мозочковий кут у 33,7% спостережень. У дітей перших 3 років життя частіше виявляли стадії Т2 та Т3а за Chang [4] із розташуванням пухлини переважно у черв'яку мозочка з частковим блокуванням ІV шлуночка, рідше — із поширенням у сильвіїв водопровід та отвори Мажанді чи Люшка (65,3%), зрідка (до 6%) у процес був залучений стовбур мозку — стадія Т3б. У 18,1% випадків МБ поширювалася супратенторіально до ІІІ шлуночка та/або в спинномозковий канал — стадія Т4. У старших вікових групах (4—18 років) не виявлено значних міжгрупових відмінностей у локалізації, що також відзначали інші автори [6, 7, 13]. У дітей старшого віку переважали стадії Т3а і Т3б, коли пухлина не лише тампонує ІV шлуночок, а і проростала у водопровід мозку та стовбурові структури (до 70% випадків).

При серединній локалізації МБ мозочка у черв'яку та ІV шлуночку у 247 (83,2%) хворих найчастішими симптомами були гіпертензивний синдром із застійними дисками зорових нервів унаслідок швидкого формування оклюзійної гідроцефалії, тоді як при переважно латеральній локалізації пухлини з первинним ростом з гемісфер мозочка у 50 (16,8%) пацієнтів — стато-координаторні розлади та стовбурові симптоми, а гіпертензивний синдром розвивався пізніше.

Тотальне видалення пухлини проведено у 113 (40,6%) випадках, субтотальне — у 149 (53,6%), часткове — у 13 (4,7%), біопсію пухлини — у 3 (1,1%).

Післяопераційні ускладнення виникли у 49 (16,5%) пацієнтів. Наростання неврологічного дефіциту у вигляді посилення атаксії мозочка, ністагму, дисфункції черепних нервів — у 39 (13,1%) дітей. Явища мутизму мозочка, котрі регресували в різні терміни після операції, — у 32 (10,7%). У 32 (10,7%) випадках виявлено асептичний менингіт, який виник у результаті геморагій або затікання крові в субарахноїдальний простір під час операції та супроводжувався вираженим головним болем, підвищенням температури. Ускладнення у вигляді крововиливу в ложе видаленої пухлини, що потребувало виконання повторного хірургічного втручання, на 2-гу добу після видалення МБ було діагностовано у 24 (8,0%) пацієнтів.

Упродовж 30 днів після видалення пухлини помер 31 (10,8%) хворий: 6 (19,5%) віком 0—3 роки, 11 (3,7%) віком 3—7 років, 9 (35,5%) віком 7—11 років, 5 (29,0%) віком 12—18 років. Основною причиною летальності були: набряк стовбура мозку та гіпоталамуса — 19 (61,2%) випадків, несвоєчасно діагностований крововилив у залишки пухлини — 10 (32,2%), позамозкові ускладнення — 2 (7,1%). У 10 (32,2%) пацієнтів, котрі померли у післяопераційний період, пухлину було видалено тотально, у 4 (12,9%) — субтотально, у 17 (54,8%) — частково.

Гістологічний діагноз МБ встановлено та уніфіковано відповідно до класифікацій ВООЗ (2007, 2016) у відділі патоморфології ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України» [14, 15]. Установлено гістологічні особливості МБ у дітей різних вікових груп (табл. 1).

За даними нашого дослідження, у дітей віком 0—3 роки переважали анапластична та «класич-

на» форми МБ, які характеризуються «агресивнішим» перебігом, раннім метастазуванням і, відповідно, гіршим прогнозом.

Частота метастазування у дітей становила 17,6%, при цьому переважала стадія М2 (55,8% усіх випадків метастазування). У молодшій віковій групі частота метастазування дорівнювала 18,0%, у старших групах — 13,8% (від 10,0 до 15,2%) Екстракраніальні метастази (стадія М4 за Chang [4]) у наших хворих не виявлено.

Для об'єктивнішого аналізу віддалених результатів комбінованого лікування МБ у дітей та оцінки якості життя із урахуванням таких прогностичних чинників, як удосконалення техніки хірургічних втручань, застосування інтраопераційних мікроскопів при видаленні пухлин та сучасних доопрацьованих протоколів ад'ювантної терапії, пацієнтів, у яких простежено катамнез, було розподілено на дві групи: група І — 126 (47,3%) дітей (1991—2002) та група ІІ — 140 (51,9%) пацієнтів (2003—2014). Для визначення обсягу ад'ювантного лікування на підставі результатів доопераційного дослідження, інтраопераційних даних і результатів післяопераційного обстеження було виділено групи дітей з високим і стандартним ризиком рецидиву МБ. Відповідно до рекомендацій до групи стандартного ризику було віднесено пацієнтів із тотально і субтотально видаленою пухлиною (< 1,5 см²), відсутністю пухлинних клітин у лікворі та метастазів, до групи високого ризику — пацієнтів із залишковою пухлиною (понад 1,5 см² у максимальному діаметрі, за даними післяопераційного МРТ) та/або наявністю пухлинних клітин у лікворі, метастазів у ЦНС або поза ЦНС (М1—М4), великоклітинною або анапластичною МБ та дітей віком до 3 років [5, 7—11, 13, 16, 17]. До групи високого ризику у 1-й період спостереження було залучено 82 (30,8%) пацієнтів (10 із них діти віком до 3 років), до групи стандартного ризику — 44 (16,7%), у 2-й період спостереження — відповідно 86 (30,7%), з них 15 — діти перших трьох років життя, і 54 (20,5%) дитини.

Комбіноване лікування МБ мозочка після хірургічного лікування проводили відповідно до протоколів ПТ і ХТ, затверджених наказом МОЗ України № 649 від 28.09.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей із солідними новоутвореннями». У дітей віком понад 3 роки протокол комбінованого лікування передбачав залежно

Таблиця 1

Розподіл вікових груп пацієнтів за гістологічними типами медулобластом

Вік, роки	Гістологічні типи медулобластом			
	«Класична»	Десмопластична	Анапластична	Змішані форми
0—3 (n = 33)	14 (42,4%)	5 (15,1%)	9 (27,3%)	5 (15,1%)
3—7 (n = 97)	63 (65,0%)	13 (13,4%)	17 (17,5%)	4 (4,1%)
7—11 (n = 114)	86 (75,4%)	17 (14,9%)	7 (6,1%)	4 (3,5%)
12—18 (n = 53)	45 (84,9%)	4 (7,5%)	2 (3,7%)	2 (3,7%)

від періоду спостереження проведення поліхіміотерапії та опромінення всього аксиса за протоколами HIT-91, HIT-2000, P-HIT 2000-BIS4, PB/02-04, SKK'92-00. Діти віком до 3 років отримували хіміотерапію за протоколом MET-HIT 2000-BIS4 із введенням карбоплатину та етопозиду, а у разі «позитивної відповіді» — додатково тіотеру і циклофосфану [1, 6, 16]. Відповідно до рекомендацій після проведення комбінованого лікування (хірургічне лікування, ПТ і ХТ) показано проведення МРТ головного та спинного мозку з контрастним посиленням з консультацією онколога кожні 3 міс протягом 2 років, потім кожні 6 міс протягом 3 років, потім 1 раз на рік, щорічні консультації ендокринолога, невролога, оториноларинголога із проведенням аудіограми для оцінки ступеня ототоксичності [2, 3, 8].

Із 266 хворих, у яких простежено катамнез, ПТ отримали 186 (66,9%). Конвенційне опромінення усього об'єму головного мозку і хребетного каналу (нижня межа на рівні хребця S3 — краніоспінальне опромінення) із додатковим опроміненням задньої черепної ямки починали відповідно до протоколів не пізніше 28-го дня після видалення пухлини. ХТ як важливу складову протоколів комбінованого лікування МБ застосовано у 121 (45,4%) хворого, при цьому обсяг базової, підтримувальної, високодозової ХТ залежав від віку дитини та ступеня ризику.

Катамнез до 1 року простежено у 90 (40%) пацієнтів, від 1 до 3 років — у 72 (32%), від 3 до 5 років — у 38 (16,8%), понад 5 років — у 25 (11,2%).

За даними контрольних оглядів у віддалений період помер 21 (8,5%) пацієнт. У 16 спостереженнях причиною смерті було метастазування пухлини через 4 міс — 2 роки після первинної госпіталізації, у 3 — менінгоенцефаліт через 2 міс після видалення пухлини. У 2 випадках смерть настала на тлі дисфункції лікворошунтувальної системи.

У віддалений період огляд невролога проведено 97,3% хворих. До операції атаксію виявлено у 84% хворих, вона регресувала лише у 10% хворих у післяопераційний період та у 18% у віддалений. У 56% хворих атаксія залишилася без динаміки. Пірамідні порушення різного ступеня вираження виникли після операції у 21 пацієнта і поступово регресували у 19 з них.

Огляд ендокринолога, який передбачав антропометричну оцінку з розрахунком індексу маси тіла, швидкості росту, оцінку статевого дозрівання

за Таннером, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, малого таза, лабораторні дослідження рівня тиреотропного гормону, вільного Т4 (тироксину), кортизолу, пролактину, фолікулоstimулювального та лютеїнізувального гормонів, статевих стероїдів (естрадіолу, тестостерону, вільного тестостерону), контроль за функцією надниркових залоз, проведено 194 (73%) хворим. У 78 (29,3%) дітей, переважно 0—3 та 3—12 років, виявлено ендокринні розлади, переважно у вигляді порушення росту і темпів статевого дозрівання.

Отоневрологічне обстеження у віддалений період проведено 131 пацієнтові. У 52 (30%) дітей виявлено нейросенсорну приглухуватість різного ступеня вираження (у 31 — двобічну, у 21 — однібічну I—II ступеня, у 5 — двобічну III ступеня). Слухові розлади можна пояснити впливом препаратів цисплатини і ПТ на внутрішні та зовнішні волоскові клітини равлика.

Нейропсихологічне обстеження у віддалений період проведено у 112 дітей. Когнітивні та психічні зміни різного ступеня вираження виявлено практично в усіх хворих, зокрема затримку психічного розвитку у 6 пацієнтів перших 3 років життя. Порушення праксису зафіксовано у 90% випадків, порушення зорового гнозису — у 60%, порушення конструктивної діяльності — у 58%, порушення мови — у 50%, зниження пам'яті — у 45% дітей, порушення мислення — у 42%, зниження уваги — у 40%, зниження активності — у 38%.

При використанні «Шкали якості життя дітей з ураженнями нервової системи» (Орлов, 2007), яка відображує рівень психосоціальної адаптації дітей, встановлено, що добра якість життя (100—80 балів) у віддалений період спостерігалася у 41 (13,8%) хворого, задовільна (75—50 балів) — у 148 (50%), погана (45—30 балів) — у 108 (37,9%), що відповідало оцінці стану за шкалою Карновського. Так, у доопераційний період у 30% пацієнтів ІК становив 60—70 балів і більше, у близько 50% — 50—60 балів, у 19,5% — 30—40 балів. Після операції ІК 50—60 балів був у більшості пацієнтів, ІК менше 30 балів відзначено лише у 5 дітей перших 3 років життя. Добрий та задовільний функціональний стан (ІК — 60—70 балів і більше) спостерігали переважно у дітей після тотального і субтотального видалення пухлини (табл. 2).

Функціональний стан при госпіталізації був важливим прогностичним чинником. Його врахо-

Таблиця 2

Розподіл хворих за функціональним станом до та після хірургічного лікування

Індекс Карновського, бали	При госпіталізації (n = 297)	Радикальність операції		
		Тотальне видалення (n = 104)	Субтотальне видалення (n = 157)	Часткове видалення/біопсія (n = 36)
60 і більше	91 (30,7%)	17 (16,2%)*	26 (16,4%)*	3 (8,4%)*
50—60	148 (49,8%)	71 (68,4%)	105 (67,2%)	18 (50%)
40 і менше	58 (19,5%)	16 (15,4%)	26 (16,4%)	15 (41,6%)

* Статистично значуща різниця щодо показника при госпіталізації ($p < 0,05$).

вано при оцінці віддалених результатів комбінованого лікування. Вплив початкового рівня ІК на медіану безрецидивного виживання (МБВ) був найбільшим у дітей віком 3—7 років: 18 міс при вихідному ІК 50—60 балів і 24 міс при вихідному ІК 60—70 балів і більше.

На показник МБВ статистично значущий і визначальний вплив мав обсяг отриманої ад'ювантної терапії. Так, при застосуванні лише хірургічного лікування МБВ у дітей перших 3 років життя не перевищувала 12 міс, у старших вікових групах становила 12—24 міс. При неповному виконанні протоколу (доповненні лише ХТ або ПТ) МБВ в усіх вікових групах становила 18—24 міс. При проведенні ад'ювантної терапії в повному обсязі МБВ у дітей з МБ мозочка віком 0—3 роки становила 18 міс, у дітей віком 4—18 років — 36 міс. Певні відмінності виявлено при аналізі результатів комбінованого лікування у різні періоди спостережень у дітей різних вікових груп. Так, діти віком 0—3 роки в обидва періоди спостереження та діти віком 3—7 років у перший період спостереження мали найгіршу медіану безрецидивного виживання: при частковому видаленні пухлини цей показник не перевищував 12 міс, а при субтотальному і тотальному видаленні — 24 міс; діти віком 3—7 років у другий період спостережень та віком 7—18 років переважно у другий період мали медіану безрецидив-

ного виживання при тотальному і субтотальному видаленні до 36 міс і більше.

Висновки

Таким чином, аналіз віддалених результатів комбінованого лікування медулобластом мозочка у дітей різних вікових груп виявив, що на тривалість безрецидивного виживання, вираженість післяопераційної неврологічної симптоматики та якість життя хворих можуть впливати радикальність хірургічного лікування, обсяг ад'ювантної терапії та певною мірою вік хворих. Так, при лише хірургічному лікуванні медіана безрецидивного виживання в усіх вікових періодах не перевищувала 12—24 міс, при доповненні лише хіміотерапією або променевою терапією — 18—24 міс, при повному виконанні протоколів лікування медулобластом у дітей віком 4—18 років — 36 міс. У дітей перших 3 років, враховуючи особливості локалізації, переважання «класичного» та анапластичного гістологічного типу пухлини, вищий ризик післяопераційних ускладнень та менші можливості у проведенні ад'ювантної терапії, медіана безрецидивного виживання не перевищувала 18 міс. Початковий добрий функціональний стан сприяє більшому ІК у віддалений післяопераційний період і, відповідно, забезпечує більшу медіану безрецидивного виживання та якість життя хворих.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. В.; збір матеріалу — Л. М., А. Ш.; обробка матеріалу, написання тексту В. М., М. М.; статистичне опрацювання даних — Л. М.; редагування тексту — Л. В.; А. Ш.

Література

1. Шаверський А. В. Пухлини головного мозку дітей молодшого: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.05 — нейрохірургія / Ін-т нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України. — К., 2014. — 34 с.
2. Bass J. K., Huang J., Onur-Thomas A. et al. Concordance between the Chang and the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) ototoxicity grading scales in patients treated with cisplatin for medulloblastoma // *Pediatr Blood Cancer*. — 2014. — Vol. 61, N 4. — P. 601—605.
3. Berg T., Jonsson L., Engström M. Agreement between the Sunnybrook, House-Brackmann, and Yanagihara Facial Nerve Grading Systems in Bell's Palsy // *Otol Neurotol*. — 2004. — Vol. 6, N 25. — P. 1020—1026.
4. Chang C. H., Hausepian E. M., Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma // *Radiol*. — 1969. — Vol. 93, N 6. — P. 1351—1359.
5. Coluccia D., Figueredo C., Isik S. et al. Medulloblastoma: Tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2016. — Vol. 16, N 5. — P. 43.
6. Ellison D. W. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease // *Acta Neuropathol.* — 2010. — Vol. 120, N 3. — P. 305—316.
7. Gottardo N. G., Hansford G. R., McGlade J. P. et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group // *Acta Neuropathol.* — 2014. — Vol. 127, N 2. — P. 189—201.
8. Gurney J. G., Bass J. K. New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Grading Scale for Pediatric Oncology: Still Room for Improvement // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 19, N 30. — P. 601—605.
9. Kann B., Park H., Lester-Coll N. et al. Adjuvant radiation therapy patterns and survival implications for medulloblastoma in young children // *Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics*. — 2016. — Vol. 96, N 2. — P. S230-S231.
10. Karnofsky D. A., Abelmann W. H., Craver L. F., Burchenal J. H. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. with particular reference to bronchogenic carcinoma // *Cancer*. — 1948. — Vol. 1, N 4. — P. 634—656.
11. Lannering B., Rutkowski S., Doz F. et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30, N 26. — P. 3187—3193.
12. Lansky S. B., List M. A., Lansky L. L. et al. The measurement of performance in childhood cancer patients // *Cancer*. — 1987. — Vol. 60, N 7. — P. 1651—1656.
13. Łastowska M., Jurkiewicz E., Trubicka J. et al. Contrast enhancement pattern predicts poor survival for patients with non-WNT/SHH medulloblastoma tumours // *J. Neurooncol.* — 2015. — Vol. 123, N 1. — P. 65—73.
14. Louis D., Ohgaki H., Wiestler O. et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System // *Acta Neuropathol.* — 2007. — Vol. 114, N 2. — P. 97—109.
15. Louis D., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* — 2016. — Vol. 131, N 6. — P. 803—820.
16. Mac Donald T. J., Aguilera D., Castellino R. C. The rationale for targeted therapies in medulloblastoma // *Neuro Oncol.* — 2014. — Vol. 16, N 1. — P. 9—20.
17. Northcott P. A., Jones D. T. W., Kool M. et al. Medulloblastomics: the end of the beginning // *Nat. Rev. Cancer*. — 2012. — Vol. 12, N 12. — P. 818—834.
18. Schreiber J. E., Gurney J. G., Palmer S. L. et al. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric Schreiber // *Neuro Oncol.* — 2014. — Vol. 16, N 8. — P. 1129—1136.

В. В. МОРГУН¹, Л. Н. ВЕРБОВА¹, Л. Л. МАРУЩЕНКО¹,
А. В. ШАВЕРСКИЙ¹, М. О. МАРУЩЕНКО²

¹ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

²Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Качество жизни детей с медуллобластомами мозжечка после комбинированного лечения

Цель — проанализировать отдаленные результаты комбинированного лечения медуллобластом (МБ) мозжечка у детей с учетом показателей качества жизни в динамике.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 297 детей с МБ мозжечка. Возраст детей — от 3 мес до 18 лет (средний возраст — $(7,6 \pm 2,1)$ года): 33 (11,1%) пациента были в возрасте 0—3 года, 97 (32,6%) — 3—7 лет, 114 (38,5%) — 7—11 лет, 53 (17,8%) — 12—18 лет. Всем пациентам выполнено до- и послеоперационное клиничко-инструментальное обследование, предусматривающее проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга и исследование люмбального ликвора согласно рекомендациям. В ранний послеоперационный период умер 31 (10,8%) больной. Катамнез в сроки 1 месяца — 10 лет прослежен в 266 (84,6%) наблюдениях. Лучевая терапия проведена 186 (66,9%) детям, химиотерапия — 121 (45,4%). Функциональное состояние оценивали по шкале Карновского (Ланского) и шкале Ю. А. Орлова.

Результаты. При госпитализации у 48% пациентов индекс Карновского составлял 60—70 баллов и больше, у 45% — 50—60 баллов, у 7% — 30—40 баллов. В более чем 80% случаев размер МБ превышал 3 см в диаметре. МБ преимущественно прорастала IV желудочек и распространялась на прилегающие структуры задней черепной ямки. Тотальное удаление опухоли проведено в 113 (40,6%) случаях, субтотальное — в 149 (53,6%), частичное удаление или биопсия — в 18 (5,8%). У 49 (16,5%) пациентов выявлены послеоперационные осложнения. В младшей возрастной группе метастазирование наблюдали у 18,0% больных, в старших группах — у 13,8%.

Выводы. После хирургического лечения МБ мозжечка у детей медиана безрецидивного выживания не превышала 12—24 мес во всех возрастных группах, при дополнении только химио- или лучевой терапией — 18—24 мес, при полном выполнении протоколов адъювантной терапии у детей в возрасте 4—18 лет — 36 мес, у детей первых 3 лет жизни — 12 и 18 мес соответственно.

Ключевые слова: медуллобластомы мозжечка, дети, комбинированное лечение, безрецидивная выживаемость, качество жизни.

V. V. MORGUN¹, L. M. VERBOVA¹, L. L. MARUSHCHENKO¹,
A. V. SHAVERSKY¹, M. O. MARUSHCHENKO²

¹SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Quality of children's life with cerebellar medulloblastoma after combined treatment

Objective — to analyze the long-term results of combined treatment of cerebellum MB in children, taking into account the quality of life in dynamics.

Methods and subjects. The results of 297 children treatment with cerebellum of different age groups were analyzed. The age of children ranged from 3 months up to 18 years ($M=7.6 \pm 2.1$ years). 33 (11.1%) patients were children of 0—3 years old, 97 (32.6%) — of 3—7 years, 114 (38.4%) children — of 7—11 years, 53 (17.8%) children — of 12—18 years. All patients underwent pre- and postoperative clinical and instrumental examination, including CT, cerebral MRI and spinal cord, and studies of lumbar cerebrospinal fluid according to the recommendations. In the early postoperative period 31 (10.8%) patients died. The catamnesis from 1 month to 10 years was followed in 266 (84.6%) patients. Radiation therapy (RT) was performed in 186 (66.9%) children, chemotherapy (CT) — in 121 (45.4%). Functional status was assessed according to the Karnovsky (Lansky) scale and Orlov Yu. A. scale.

Results. At hospitalization in 48% of patients the Karnovsky index was 60—70 points or higher, in 45% — 50—60 points, in 7% of cases 30—40 points. In more than 80% of cases, the size of the MB was more than 3 cm in diameter, predominantly involving the IVth ventricle and spreading to the adjacent structures of the brain stem. Total tumor removal was performed in 113 (40.6%) cases, subtotal in 149 (53.6%), partial or tumor biopsy in 18 (5.8%). In 49 (16.5%) patients, postoperative complications were revealed. In the younger age group metastasis was observed in 18.0% of observations, in the elder groups an average data was 13.8%.

Conclusions. The median survival (MS) did not exceed 12—24 months in all ages after surgical treatment of the cerebellum MB in children. After CT or RT this index was 18—24 months and with full implementation of the protocols of adjuvant treatment in children of 4—18 years of age the MS was 36 months. In children of the first 3 years the MS was 12 months and 18 months respectively.

Key words: cerebellum medulloblastoma, children, combined treatment, median survival, quality of life.



Л. Л. ЧЕБОТАРЬОВА, О. С. СОЛОНОВИЧ

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

Чи допомагає електроенцефалографічне дослідження диференціювати органічні та функціональні зміни в пацієнтів з наслідками черепно-мозкової травми?

Мета — за результатами власних клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень і даними літератури визначити можливість диференціювати за допомогою електрофізіологічних методів функціональні та органічні зміни головного мозку в проміжний і віддалений період легкої черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Матеріали і методи. Обстежено 70 пацієнтів віком від 18 до 45 років, які перенесли струс головного мозку або забій мозку легкого ступеня тяжкості, а також 40 практично здорових осіб такого самого віку (група порівняння). Використано клініко-неврологічний метод, нейропсихологічне тестування за шкалами, кількісну електроенцефалографію (КЕЕГ), реєстрацію когнітивних викликаних потенціалів.

Результати. Визначено клініко-неврологічну та нейропсихологічну характеристику пацієнтів з легкою ЧМТ у проміжний і віддалений період, а саме ознаки порушення уваги, пам'яті, відстроченого відтворення, тривожності та депресії. Встановлено нейрофізіологічні особливості біоелектричної активності кори головного мозку за даними КЕЕГ та когнітивних викликаних потенціалів: статистично значуще збільшення латентності піка P300 у 42,86 % пацієнтів, зниження амплітуди когнітивних викликаних потенціалів — у 45,71 %, тенденцію до дезорганізації основних кіркових ритмів, просторової інверсії α -ритму, зміни його частоти та амплітуди. Використання методу бінарної логістичної регресії дало змогу визначити предиктори когнітивних порушень у пацієнтів з легкою ЧМТ за результатами нейропсихологічно-нейрофізіологічного дослідження.

Висновки. Комплексне обстеження пацієнтів з легкою ЧМТ у проміжний і віддалений період доцільно проводити з використанням КЕЕГ та когнітивних викликаних потенціалів, які можуть бути основою скринінгової діагностики. Як предиктори когнітивних порушень запропоновано сукупність статистично значущих відхилень від нормативних значень нейрофізіологічних показників: збільшення латентності та зниження амплітуди когнітивних викликаних потенціалів, зміни на електроенцефалограмі. Оцінка специфічності електрофізіологічних методів щодо диференціації посттравматичних функціональних та органічних змін головного мозку потребує подальших клініко-інструментальних досліджень.

Ключові слова: легка черепно-мозкова травма, когнітивні порушення, діагностика, когнітивні викликані потенціали.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — одна з актуальних проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, щорічно ЧМТ отримують 10 млн осіб, з них 250—300 тис. помирають. Частка травматичних пошкоджень черепа та головного мозку становить 30—40% від усіх травм. Ці пошкодження посідають перше місце за

показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку (18—65 років). Щорічно кількість постраждалих зростає внаслідок збільшення кількості дорожньо-транспортних пригод, війн, спортивних і побутових пошкоджень. Проблема ЧМТ та її наслідків — не лише медична, а і соціально-економічна, оскільки потребує значних витрат як на лікування, так і на соціальну реабілітацію постраждалих [9, 13].

© Л. Л. Чеботарьова, О. С. Солонович, 2017

Найчастіший вид ЧМТ — ЧМТ легкого ступеня тяжкості, до яких належать струс головного мозку (70—80% постраждалих) та забій мозку легкого ступеня (10—15%). Це переважно зворотні клінічні форми, які за відсутності ускладнень закінчуються одужанням постраждалих з повним відновленням працездатності. В основі гострого періоду ЧМТ (2—10 тиж) лежить взаємодія механізмів пошкодження та компенсаторних захисних реакцій мозку. У проміжний (підгострий) період ЧМТ (2—6 міс) відбувається відновний процес і адаптація. У віддалений період ЧМТ (до 2 років) за умови клінічного одужання в головному мозку завершуються деструктивні та репаративні процеси, можливі клінічні вияви рубцевих, атрофічних та аутоімунних процесів, відбувається відновлення або формуються стійкі залишкові явища [11, 12, 19].

На практиці терміни відновлення можуть істотно відрізнятись, замість повного відновлення неврологічних функцій спостерігаються різноманітні наслідки травми, найчастіше — ознаки вегетативної дисфункції та астенічних розладів або так званого суб'єктивного посттравматичного синдрому. Такі порушення неспецифічні, можуть мати як органічну, так і функціональну природу, часто супроводжуються цефалгічним синдромом, порушеннями сну, погіршенням пам'яті, уваги, зниженням працездатності та переносності інформаційних, емоційних і фізичних навантажень [1].

Протягом десятиліть домінувала думка про відсутність гістоструктурних змін головного мозку за легкої ЧМТ, підтверджена даними щодо візуальної інтактності білої речовини всього головного мозку в таких пацієнтів. Проте останніми роками завдяки використанню методу дифузно-тензорної томографії виявлено відхилення значень середньої дифузії та фракційної анізотропії у тих відділах головного мозку, для яких характерна схильність до виникнення дифузного аксонального пошкодження [18]. Автори розглядають ці зміни як ранню ознаку і потенційний предиктор стійкого пошкодження головного мозку в пацієнтів, котрі перенесли легку ЧМТ. Можливо, це дасть змогу патофізіологічно пояснити численні клінічні випадки розвитку функціонального та психічного дефіциту в пацієнтів, які перенесли нетяжку за всіма ознаками ЧМТ. Таке патофізіологічне обґрунтування видавалося нам можливим і доцільним при аналізі матеріалу дослідження, яке містить приклади нейрофізіологічних показників, які заслуговують на увагу як критерії об'єктивізації когнітивного дефіциту в пацієнтів, які перенесли легку ЧМТ.

Проблема диференціації органічних та функціональних змін у неврології — актуальна і складна. Навіть сучасна кількісна електроенцефалографія (КЕЕГ) не допомогла в розв'язанні зазначеної проблеми. На органічний характер змін вказують грубі зміни на електроенцефалограмі, подібні до таких у пацієнтів з ішемічним анамнезом. Помірні дифузні

зміни можуть траплятися як наслідок ЧМТ чи іншого «органічного субстрату» або як вияв когнітивної дисфункції.

Мета роботи — за результатами власних клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень і даними літератури визначити можливість диференціювати за допомогою електрофізіологічних методів функціональні та органічні зміни головного мозку в проміжний і віддалений період легкої черепно-мозкової травми.

Матеріали і методи

У ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Роданова НАМН України» в рамках виконання фрагмента планової теми НДР 2014—2016 рр. «Розробити комплекс критеріїв об'єктивізації ЧМТ легкого та середнього ступеня в гострий, проміжний та віддалений період (клініко-лабораторні та інструментальні дослідження)» проведено клініко-інструментальне обстеження 70 пацієнтів (13 жінок і 57 чоловіків, середній вік — $(25,4 \pm 2,8)$ року) з легкою ЧМТ у проміжний та віддалений період (основна група) і 40 практично здорових добровольців (15 жінок і 25 чоловіків, середній вік — $(23,0 \pm 2,6)$ року) без перенесеної ЧМТ в анамнезі, ознак ураження нервової системи, когнітивних та поведінкових порушень, депресії, тривожності, алкогольної або наркотичної залежності (група порівняння). Групи були порівнянними за віком і співвідношенням статей.

Критерії залучення пацієнта в дослідження: наявність в анамнезі документально підтвердженої ЧМТ легкого ступеня, отриманої пацієнтом не пізніше року тому, молодий вік (від 18 до 42 років), відсутність соматичної патології. Усі пацієнти та добровольці дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Критерії вилучення з дослідження: вік понад 45 і менше ніж 18 років, термін понад 2 роки після перенесеної ЧМТ, органічне ураження нервової системи (судинне, інфекційно-запальне, онкологічне тощо), психічні порушення, зловживання алкоголем.

Механізм отримання травми у пацієнтів основної групи: внаслідок удару по голові — 31 (44,3%) випадок, падіння з висоти зросту — 16 (22,9%), падіння з більшої висоти — 10 (14,3%), дорожньо-транспортної пригоди — 13 (18,6%). Характер порушення свідомості у пацієнтів з легкою ЧМТ відразу після травми оцінили як: помірне оглушення — у 48 (68,5%), глибоке оглушення — у 22 (31,5%). Згідно з Міжнародною класифікацією тяжкості непроникної ЧМТ оцінка за шкалою коми Глазго становила 13—15 балів. Струс головного мозку діагностовано у 44 (62,9%) пацієнтів, забій мозку легкого ступеня — у 26 (37,1%). Розподіл пацієнтів за тривалістю періоду після ЧМТ: 2 тиж — 2 міс — 6 (8,6%), 2—6 міс — 41 (58,6%), понад 6 міс — 23 (32,8%).

Комплексне обстеження пацієнтів проводили за єдиною схемою: клініко-неврологічне дослі-

дження з ретельним збором скарг та анамнестичних даних щодо перенесеної ЧМТ (строк і характер травми, тривалість втрати свідомості, наявність та особливості порушень пам'яті на момент травми, наявність на момент травми алкогольного сп'яніння, наявність неврологічної патології до травми (фонова, преморбідна), наявність супутньої патології). Всім пацієнтам проводили нейропсихологічне тестування (НПТ) з використанням Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA) для оцінки уваги і концентрації, виконавчих функцій, пам'яті, мовлення, зорово-конструктивних навичок, абстрактного мислення, рахування, орієнтації; Госпітальної шкали HADS — для виявлення тривожності та депресії; тест-опитування за Шкалою астеничного стану. КЕЕГ проводили на 24-канальному електроенцефалографі Braintest («DX системи», Україна) зі стандартними параметрами (чутливість — 70 мкВ/см, часова константа — 0,1 с, фільтр — 40 Гц). Електроди розміщували за стандартною схемою «10—20%», відведення монополярне, з референтними вушними електродами A1+A2. Комп'ютерний аналіз електроенцефалограми проводили з використанням спектрального аналізу, картуванням потужності. За можливості за даними КЕЕГ визначали наявність ознак ураження головного мозку, характер та локалізацію патологічних змін [7]. Реєстрацію когнітивних викликаних потенціалів (КВП) Р300 проводили за стандартною методикою [3, 10].

Усі кількісні показники було проаналізовано на відповідність закону нормального розподілу даних за допомогою тесту Колмогорова — Смірнова. Рівність дисперсій між групами оцінювали за допомогою тесту Левене. Однофакторний дисперсійний аналіз із подальшим застосуванням апостеріорних тестів (Бонферроні) використовували для виявлення різниці середніх між групами за клінічними показниками. Для виявлення статистично значущих чинників, асоційованих із ризиком розвитку когнітивних порушень застосовували метод бінарної логістичної регресії. Мультиваріантну модель прогнозування створювали за методом бінарної логістичної регресії з покроковим введенням/вилученням предикторів. У модель вводили предиктори, рівень статистичної значущості яких за статистикою Вальда був менше ніж 0,05. Статистичний аналіз анамнестичних даних, результатів клініко-неврологічного, нейропсихологічного та нейрофізіологічного досліджень (усього 66 ознак) проведено з використанням статистичного пакета SPSS (ver. 24), а також статистичного середовища R (ver. 3.2). Усі результати вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$ [14].

Результати

Для аналізу анамнестичних даних пацієнтів скарги та неврологічні ознаки, виявлені на момент обстеження, було згруповано за принципом класи-

фікації наслідків ЧМТ Інституту нейрохірургії імені Н. Н. Бурденка: тканинні (мозкові та черепні), лікворні та судинні наслідки [2, 9, 12]. Скарги умовно розподілено на три групи: притаманні вегетативно-дистонічному синдрому, астеничні розлади, когнітивні порушення (КП).

Найчастішими були скарги на головний біль — 41 (58,6%), запаморочення — 39 (55,7%), підвищену втомлюваність — 34 (48,6%), зниження слуху (відчуття приглушеності) — 18 (25,7%), погіршення якості життя — 42,9%. Скарги, притаманні вегетативно-дистонічному синдрому (минуче підвищення або зниження артеріального тиску, тахікардія, тремтіння кінцівок, підвищена пітливість, порушення терморегуляції (минучий субфебрилітет, термоасиметрія), обмінно-ендокринні порушення (дистиреоз, гіпоамеорея, імпотенція, зміни вуглеводного, водно-сольового та жирового обміну)) виявлено у 52,9% пацієнтів, скарги на астеничні розлади (швидка виснажуваність, надзвичайна втомлюваність, невитривалість будь-якого навантаження, емоційна лабільність, іпохондричність, поліморфні вияви вегетативної дисфункції, порушення сну (різного типу)) — у 85,7%, скарги на КП (зниження пам'яті загальне та на поточні події, підвищена втомлюваність, послаблення або втрата здатності до тривалого розумового напруження, труднощі з концентрацією уваги, труднощі з інтелектуальними завданнями) — 71,4%.

Брали до уваги оцінку пацієнтом ролі несприятливих чинників у віддалений період ЧМТ, тобто вплив зовнішніх чинників на розвиток стану декомпенсації: переважно при виконанні професійної діяльності, надмірних розумових і фізичних навантажень, зміни кліматичних умов, інтеркурентних захворювань, емоційного напруження та стресових ситуацій, алкоголізації, повторних ЧМТ.

Серед проаналізованих анамнестичних даних (порушення свідомості на момент травми та всіх скарг на момент обстеження) скарги на головний біль і втомлюваність пацієнти з легкою ЧМТ пред'являли у 7 разів частіше, ніж особи групи порівняння ($p < 0,05$), що дало підставу віднести їх до чинників ризику виникнення КП у пацієнтів з легкою ЧМТ у проміжний та віддалений період (табл. 1).

Т а б л и ц я 1
Оцінка скарг як чинника ризику виникнення когнітивних порушень у осіб з легкою черепно-мозковою травмою у проміжний та віддалений період (n = 70)

Чинник	Коефіцієнт регресії	Рівень значущості
Головний біль	2,52	< 0,05
Втомлюваність	2,63	< 0,05
Константа	-4,66	< 0,05

Серед проаналізованих неврологічних ознак та синдромів (атаксія в позі Ромберга, пірамідна недостатність однобічна, рівномірне пожвавлення сухожилкових рефлексів, асиметрія обличчя, тремор кінцівок, гіпергідроз шкіри, психоорганічний синдром, цефалгічний синдром, вестибуло-мозочковий синдром, паркінсонічний синдром, псевдобульбарний синдром, вегетативний синдром) у дослідженого контингенту хворих найбільш значущими виявилися рівномірне пожвавлення сухожилкових рефлексів і цефалгічний синдром ($p < 0,05$) (табл. 2).

Результати НПТ з використанням шкал МоСА і HADS наведено в табл. 3.

Під час виконання пацієнтами завдань НПТ спостерігали певні труднощі з концентрацією уваги. Істотно нижчі показники тестів порівняно з даними групи порівняння зафіксовано для доменів: увага і рахування, пам'ять, відтерміноване відтворення, абстрактне мислення, конструктивний праксис (див. табл. 3). Не виявлено відхилень від вікових нормативних показників НПТ у блоках: орієнтація у часі та просторі, сприйняття, сумарна оцінка (загальний бал) як інтегративний показник МоСА-тесту

в пацієнтів після ЧМТ була статистично значущо нижчою, ніж у осіб групи порівняння ($p \leq 0,05$). Виявлені КП були нейродинамічного типу.

Пацієнти з легкою ЧМТ мали статистично значущо вищий рівень виразності тривожності ($p = 0,034$) і рівень депресії ($p = 0,0091$).

Для оцінки статистичної значущості окремих КП з усього масиву результатів НПТ було створено мультिवаріантну регресійну модель для оцінки ризику виникнення КП (табл. 4).

Високо інформативною виявилася госпітальна шкала тривожності і депресії HADS. У частині випадків НПТ не фіксувало КП, проте пацієнт їх помічав (за умови збереженої критики), що ми розцінювали як ранні вияви когнітивної недостатності. В інших випадках скарги на КП (зниження пам'яті та розумової працездатності) не підтверджувалися результатами НПТ (негативний результат за шкалою МоСА), але дослідження емоційного стану пацієнта виявляло астеничні і тривожно-депресивні розлади. Виявлено зв'язок між виразністю емоційно-вольових розладів і наявністю КП, їх стійкістю.

Легкі КП, що виявлялися зменшенням толерантності до інтелектуальних навантажень або так

Таблиця 2

Оцінка неврологічних ознак як чинника ризику виникнення когнітивних порушень у осіб з легкою черепно-мозковою травмою у проміжний та віддалений період (n = 70)

Чинник	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Тест Вальда	Рівень значущості
Пожвавлення сухожилкових рефлексів	2,6	1,089	5,695	0,017
Цефалгічний синдром	2,73	1,084	6,335	0,012
Константа	-1,716	1,34	13,561	0

Таблиця 3

Оцінка когнітивних порушень (бали) за результатами нейропсихологічного тестування з використанням шкал МоСА та HADS у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою

Когнітивні функції	Група порівняння (n = 40)	Основна група (n = 70)	Максимальна оцінка, бали
Орієнтація у часі та просторі	5,750 ± 0,093	5,610 ± 0,085	6
Пам'ять (запам'ятовування), відтерміноване відтворення	4,450 ± 0,154	3,810 ± 0,148*	5
Увага і рахування, повтор 5 цифр, повтор цифр назад, реакція на кожну букву «А», серійне віднімання	5,530 ± 0,075	4,740 ± 0,103*	6
Сприйняття, називання предметів	3	3	3
Мовлення, повторення фрази, побіжність мовлення	2,650 ± 0,084	1,960 ± 0,086*	3
Абстрактне мислення	1,830 ± 0,071	1,190 ± 0,089*	2
Конструктивний праксис, тест з'єднання цифр і букв, тест малювання годинника, тест копіювання куба	4,490 ± 0,133	3,930 ± 0,13*	5
Загальний бал за шкалою МоСА	27,700 ± 0,386	24,240 ± 0,372*	30
Тривожність (HADS: 8—10)	4,900 ± 0,565	6,500 ± 0,556*	
Депресія (HADS: 8—10)	2,800 ± 0,365	4,060 ± 0,298*	

* Різниця щодо групи порівняння статистично значуща ($p \leq 0,05$).

Таблиця 4

Результати мультіваріантної регресійної моделі для оцінки ризику виникнення когнітивних порушень у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою у проміжний та віддалений період (n = 70)

Чинник	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Тест Вальда	Рівень значущості
Тривожність (HADS)	1,80	-1,8	4,695	0,004
Пам'ять	1,84	2,02	4,200	0,003
Відтерміноване відтворення	2,12	3,01		0,002
Константа	-6,976	2,44	11,761	0

Таблиця 5

Порівняльна характеристика показників амплітуди та латентності когнітивних викликаних потенціалів Р300

Показник	Група порівняння (n = 40)	Основна група (n = 70)	Рівень значущості	
Латентність Р300, мс	Справа	296,22 ± 3,62	317,48 ± 2,61*	0,0476
	Зліва	290,97 ± 7,18	317,95 ± 2,87*	0,0349
Амплітуда Р300, мкВ	Справа	9,37 ± 0,55	6,72 ± 0,43*	0,0380
	Зліва	10,10 ± 0,98	6,81 ± 0,44*	0,0306

* Різниця щодо групи порівняння статистично значуща ($p \leq 0,05$).

званими суб'єктивними КП, які не виявлялися при НПТ, діагностовано у 33 (47,1 %) пацієнтів, помірні КП у вигляді вже сформованого, клінічно окресленого синдрому, але без обмеження самостійності пацієнта — у 16 (22,85 %). Ці пацієнти (часто також їх родичі) скаржилися на порушення когнітивних функцій. НПТ підтверджувало наявність КП. Пацієнти зберігали професійні та соціально-побутові компетенції, але повсякденна діяльність потребувала від них значного психофізіологічного напруження, особливо в незвичних для них видах діяльності. Пацієнтів з КП тяжкого ступеня (з елементами деменції) в нашому дослідженні не було.

Об'єктивізувати КП у дослідженого контингенту дали змогу результати реєстрації КВП Р300 (табл. 5), оскільки збільшення латентності КВП Р300 порівняно з віковою нормою трактують як ознаку порушення процесів розпізнання та диференціювання сиг-

налу, зниження амплітуди Р300 — як відображення зниження обсягу оперативної пам'яті [3, 10].

При зіставленні результатів НПТ з показниками КВП Р300 виявлено обернено пропорційний зв'язок між загальним балом за шкалою МоСА та латентністю Р300 ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Класифікаційна спроможність мультіваріантної регресійної моделі для показників КВП — 89 %.

За даними КЕЕГ виявлено відмінності між групами (табл. 6).

Таким чином, результати клініко-неврологічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень дали змогу запропонувати комплекс об'єктивних електрофізіологічних критеріїв дисфункції головного мозку в пацієнтів з легкою ЧМТ у проміжний та віддалений період.

Інші автори [4, 6, 20] також зазначали роль дослідження КВП Р300 та НПТ в об'єктивізації КП

Таблиця 6

Результати мультіваріантної регресійної моделі для оцінки змін показників КЕЕГ, асоційованих з ризиком виникнення когнітивних порушень у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою у проміжний та віддалений період (n = 70)

Предиктори когнітивних порушень	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Тест Вальда	Рівень значущості
Зміни частоти α -ритму	1,17	2,45	6,71	0,02
Зменшення амплітуди α -ритму	3,12	3,77	5,13	0,01
Константа	-2,12	1,34	12,11	0,12
Дисфункція неспецифічних серединних структур	5,82	3,12	2,22	0,0001
Ознаки подразнення кори головного мозку	-7,11	2,45	3,19	0,023
Константа	3,06	1,05	12,22	0,002

у осіб, котрі перенесли легку ЧМТ. Доведено ефективність такого поєднання методів для діагностики при недементних стадіях КП на тлі хронічної ішемії мозку, тобто при гіпоксичних ураженнях.

У багатьох працях [5, 8, 17] міститься обґрунтування пошуку маркерів органічних змін на електроенцефалограмі. Вивчали їх можливе значення для формулювання остаточного висновку КЕЕГ у пацієнтів з різними психоневрологічними діагнозами з урахуванням розподілу на функціональні (регуляторні) та органічні зміни нервової системи. У клінічній практиці, незважаючи на певну умовність такого розподілу, він допомагає розуміти патофізіологічні механізми розвитку патології і призначати адекватне лікування. На думку авторів, поділ змін на електроенцефалограмі на органічні та функціональні не є бездоганим, проте дає підставу використати результати КЕЕГ в уніфікованому локальному протоколі лікування [8].

Усвідомлюючи, що неможливо найближчим часом вирішити питання щодо диференціації органіч-

них та функціональних змін у пацієнтів з наслідками легкої ЧМТ, ми вважаємо, що дослідження в цьому напрямі є науково і практично обґрунтованими.

Висновки

Комплексне обстеження пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою в проміжний та віддалений період доцільно проводити з використанням кількісної електроенцефалографії та когнітивних викликаних потенціалів, які можуть бути основою скринінгової діагностики. Як предиктори когнітивних порушень запропоновано сукупність статистично значущих відхилень від нормативних значень нейрофізіологічних показників: збільшення латентності та зниження амплітуди когнітивних викликаних потенціалів, зміни на електроенцефалограмі. Оцінка специфічності електрофізіологічних методів щодо диференціації посттравматичних функціональних та органічних змін головного мозку потребує проведення подальших клініко-інструментальних досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Л. Ч., О. С.; збір та обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — О. С.; редагування — Л. Ч.

Література

1. Алексеенко Ю. В. Последствия легких черепно-мозговых повреждений: клиническая интерпретация, лечение и профилактика // Неврол. и нейрохир. Восточная Европа. — 2017. — Т. 7, № 1. — С. 65—66.
2. Визило Т. Л., Власова И. В., Харькова Е. Н. и др. Травматическая энцефалопатия: клиника и лечение // Лечащий врач. — 2016. — № 5. URL <http://www.lvrach.ru/2016/05/>.
3. Гнездицкий В. В., Корепина О. С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. — Иваново: ПресСто, 2011. — 532 с.
4. Григорова І. А., Куфтеріна Н. С. Динаміка когнітивних змін у хворих із наслідками закритої черепно-мозкової травми // Междунар. неврол. журн. — 2012. — № 3(49). — С. 145—149.
5. Докукина Т. В., Мисюк Н. Н., Королевич П. П. Диагностика патогенетической значимости диффузных органических изменений в головном мозге по данным картирования ЭЭГ // Вестн. клин. нейрофизиол. Спец. вып. — 2016. — С. 14.
6. Дроздова Е. А. Когнитивные нарушения в остром и подостром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Нервные болезни». — М., 2014. — 24 с.
7. Зенков Л. Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней: Рук-во для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 64—201.
8. Кипятков Н. Ю., Лытаев С. А., Дутов В. Б., Головина А. В. Дифференциальная диагностика органических и регуляторных изменений на электроэнцефалограмме в психоневрологической практике // Вестн. клин. нейрофизиол. Спец. вып. — 2016. — С. 35.
9. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / Под ред. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — 368 с.
10. Кропотов Ю. Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия: Пер. с англ. В. Н. Гринь-Яценко, Н. В. Шемякиной, Ж. В. Нагорной, М. В. Киреева. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2010. — 512 с.
11. Лебедев В. В., Крылов В. В. Неотложная нейрохирургия: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 568 с.
12. Лихтерман Л. Б. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия. — 2015. — № 1. — С. 9—22.
13. Педаченко Є. Г. Сучасні принципи та стан надання невідкладної допомоги при черепно-мозковій травмі в Україні // Укр. нейрохір. журнал. — 2005. — № 3: Матер. Симпозіуму нейрохірургів України «Актуальні питання невідкладної нейрохірургії», 21—23 вересня 2005 р., м. Тернопіль. — Тернопіль, 2005. — С. 4—6.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
15. Солоневич О. С., Чеботарьова Л. Л., Каджая М. В., Третьякова А. І. Клініко-нейфізіологічні зіставлення в оцінці когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли легку черепно-мозкову травму // Журн. клін. та експерим. досліджень. — 2016. — Т. 4, № 3. — С. 352—360.
16. Чеботарьова Л. Л., Каджая Н. В., Муравський А. В. та ін. Інтегративний показник для об'єктивізації когнітивних порушень у пацієнтів з легкою черепно-мозковою травмою // Матеріали конференції нейрохірургів України (Кам'янець-Подільський, 15—16 вересня 2016 р.). — С. 89.
17. Шамаева Т. Ф., Пронина М. В., Полякова Г. Ю. и др. Особенности спектров мощности ЭЭГ у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом разного возрастного диапазона // Вестн. клин. нейрофизиол. Спец. вып. — 2016. — С. 30.
18. Inglese M., Makani S., Johnson G. et al. Диффузное аксональное повреждение при легкой черепно-мозговой травме: исследование с применением диффузно-тензорной томографии // Укр. нейрохір. журн. — 2016. — Спецвип. — С. 14—19.
19. Otis J. D., McGlinchey R., Vasterling J. J., Kerns R. D. Complicating factors associated with mild traumatic brain injury: impact on pain and posttraumatic stress disorder treatment // J. Clin. Psychol. — Med Settings. — 201. — Vol. 18. — P. 145—154.
20. Rapp P. E., Keyser D. O., Albano A. et al. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods // Frontiers in Human Neuroscience. — 2015. — Vol. 9, Article 11. — P. 1—32.

Л. Л. ЧЕБОТАРЄВА, А. С. СОЛОНОВИЧ

ГУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

Помогает ли электроэнцефалографическое исследование дифференцировать органические и функциональные изменения у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы?

Цель — по результатам собственных клинико-неврологических, нейропсихологических и нейрофизиологических исследований и данным литературы определить возможность дифференцировать с помощью электрофизиологических методов функциональные и органические изменения головного мозга в промежуточный и отдаленный период легкой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Материалы и методы. Обследованы 70 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, которые перенесли сотрясение головного мозга или ушиб легкой степени тяжести, а также 40 практически здоровых лиц такого же возраста (группа сравнения). Использовали клинико-неврологический метод, нейропсихологическое тестирование по шкалам, количественную электроэнцефалографию (КЭЭГ), регистрацию когнитивных вызванных потенциалов.

Результаты. Определена клинико-неврологическая и нейропсихологическая характеристика пациентов с легкой ЧМТ в промежуточный и отдаленный период, а именно признаки нарушения внимания, памяти, отсроченного воссоздания, тревожности и депрессии. Установлены нейрофизиологические особенности биоэлектрической активности коры головного мозга по данным КЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов: статистически значимое увеличение латентности пика P300 у 42,86 % пациентов, снижение амплитуды когнитивных вызванных потенциалов — у 45,71 %, тенденция к дезорганизации основных корковых ритмов, пространственной инверсии α -ритма, изменения его частоты и амплитуды. Использование метода бинарной логистической регрессии позволило определить предикторы когнитивных нарушений у пациентов с легкой ЧМТ по результатам нейропсихологического и нейрофизиологического исследования.

Выводы. Комплексное обследование пациентов с легкой ЧМТ в промежуточный и отдаленный период целесообразно проводить с использованием КЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов, которые могут быть основой скрининговой диагностики. Как предикторы когнитивных нарушений предложена совокупность статистически значимых отклонений от нормативных значений нейрофизиологических показателей: увеличение латентности и снижение амплитуды когнитивных вызванных потенциалов, изменения на электроэнцефалограмме. Оценка специфичности электрофизиологических методов относительно дифференциации посттравматических функциональных и органических изменений головного мозга требует проведения дальнейших клинико-инструментальных исследований.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, диагностика, когнитивные вызванные потенциалы.

L. L. CHEBOTARIOVA, O. S. SOLONOVICH

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

Does electroencephalographic study help to differentiate organic and functional changes in patients with the effects of traumatic brain injury?

Objective — to investigate the possibility of differential diagnostics between functional and organic changes in patients in the interim and remote periods of mild traumatic brain injury using clinical, neuropsychological and electrophysiological methods.

Methods and subjects. The study was conducted on 70 patients with mild concussion or contusion aged 18 to 45 years. The comparison group included 40 healthy people of the same age. Clinical, neurological, neuropsychological testing scales, digital electroencephalography, the cognitive evoked potentials were applied.

Results. Patients with mild traumatic brain injury in the intermediate and late period had dysfunction in following cognitive domains: attention, memory, delayed recall, symptoms of anxiety and depression. Neurophysiological features of bioelectrical activity of the cerebral cortex included increasing in peak P300 latency in 42.86 % patients; reducing the amplitude of cognitive evoked potentials — 45.71 %; tendency to disruption of major cortical rhythms, spatial inversion alpha rhythm, its frequency and amplitude. Method of binary logistic regression allowed to determine predictors of cognitive impairment in patients with mild traumatic brain injury, based on the results of neuropsychological, neurophysiological research.

Conclusions. Digital EEG and cognitive evoked potentials methods should be performed using as the diagnostic screening in patients with mild traumatic brain injury in the intermediate and late periods. As predictors of cognitive impairment, a set of statistically significant deviations from the normative values of neurophysiological parameters was proposed: increased latency and decreased amplitude of cognitive evoked potentials, changes in the electroencephalogram. It is well known that digital EEG and the cognitive evoked potentials methods have the great sensitivity and accuracy, but their specificity in diagnostic of traumatic disorders requires further research.

Key words: mild traumatic brain injury, cognitive impairment, diagnostics, cognitive evoked potentials.



В. І. ЦИМБАЛЮК^{1,2}, В. Ю. МОЛОТКОВЕЦЬ^{1,2},
В. В. МЕДВЕДЕВ², Б. М. ЛУЗАН², Т. І. ПЕТРІВ¹

¹ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ефективність зварного з'єднання ушкодженого периферичного нерва щура за даними оцінки функціонального індексу сідничного нерва

Мета — дослідити ефективність зварного епіневрального з'єднання кукс сідничного нерва після його перетину за результатами оцінки функціонального індексу цього нерва.

Матеріали і методи. Експериментальні тварини — білі безпородні щури-самці (маса тіла — 350—450 г, вік — 7 міс). Травма — перетин лівого сідничного нерва у середній третині. Експериментальні групи — 1 (невротомія, $n = 6$), 2 (невротомія та епіневральна нейрорафія, $n = 15$), 3 (невротомія та епіневральне зварне з'єднання, $n = 18$). Метод дослідження — визначення функціонального індексу сідничного нерва через 1, 3 та 5 міс після травми.

Результати. Високочастотне електричне зварювання епіневрію забезпечує надійне з'єднання кукс нерва. Ефективність методу у віддалений період спостереження за функціональним індексом сідничного нерва є порівнянною з такою епіневральної нейрорафії. Значущий регенераційний приріст рухової функції паретичної кінцівки у разі застосування зварного епіневрального з'єднання кукс сідничного нерва припадає на перші 3 міс після травматичного періоду, в разі використання епіневральної нейрорафії — на 3—5-й місяць.

Висновки. Зварне епіневральне з'єднання кукс сідничного нерва супроводжується швидшим відновленням рухової функції паретичної кінцівки. За загальною результативністю не поступається епіневральній нейрорафії.

Ключові слова: невротомія, нейрорафія, зварне з'єднання біологічних тканин, функціональний індекс сідничного нерва, регенерація периферичного нерва.

Частота ушкоджень периферичної нервової системи становить 1,5—6,0% у структурі загального травматизму. Такі ушкодження характеризуються комплексом тривалих сенсомоторних, трофічних і больових порушень, тривалим обмеженням працездатності, зниженням якості життя, зумовлюють значні фінансові витрати [5, 9, 26]. Якісне відновлення функції нерва — одна з важливих проблем сучасної нейрохірургії, вирішення якої потребує проведення експериментів. Найчастіше вживаною є модель травми сідничного нерва зрілого щура. Для її перебігу характерні патоморфоло-

гічні, патофізіологічні та функціональні особливості, які нагадують такі у людини та людиноподібних приматів [25]. З огляду на змішаний функціональний тип сідничного нерва, його травма супроводжується інтегральним розладом моторної функції, здійснення якої неможливе без задовільного стану сенсорного компонента іннервації гомонімної частини кінцівки, тому відновлення зазначеної функції відображує регенерацію еферентних та аферентних волокон [8, 12, 27].

У клінічних умовах оцінка ефективності регенерації травмованого змішаного нерва ґрунтується на дослідженні рухової функції іннервованої ним кінцівки. В межах експерименту такі дослідження передбачають низку функціональних тестів [30],

© В. І. Цимбалюк, В. Ю. Молотковець, В. В. Медведєв, Б. М. Лузан, Т. І. Петрів, 2017

діагностичне значення яких обмежене чинником суб'єктивності експериментатора. Попри значний квантифікаційний потенціал, гістоморфометричні та електрофізіологічні методи відображують функціональну регенерацію нерва лише умовно [12], про що свідчать такі факти: кореляція між даними електрофізіологічного, гістологічного та функціонального досліджень часто досить слабка [8], основні морфометричні показники волокон, які регенерують, на рівні травми не відображують ступінь іннервації за їх участю таргетних м'язів [21, 24], перекриття зон іннервації магістральних нервів, функціональна синергічність м'язів, іннервованих з різних джерел, унеможлиблює пояснення регенераційного ефекту винятково відновленням стовбура ураженого нерва [19]. У зв'язку із зазначеними труднощами в експериментальному дискурсі було запропоновано методологію, яка поєднує морфологічний та функціональний підходи до верифікації ступеня відновлення травмованого нерва, ґрунтуючись на анатомічних корелятах якості рухової функції паретичної кінцівки загалом. В основу методу покладено віднайдення інтегральних індексів, які відображують стан стопи паретичної кінцівки, враховуючи виміри між реперними точками її відбитку на горизонтальній поверхні під масою тіла тварини при її односпрямованій довільній квадрипедальній локомоції. Найчастіше застосовують функціональний індекс сідничного нерва (sciatic functional index (SFI)), аналогічні індекси великогомілкового та малогомілкового нервів (tibial functional index (TFI), peroneal functional index (PFI)) [6]. SFI значною мірою корелює зі значеннями шкали для оцінки рухового дефіциту задніх кінцівок, запропонованої D. M. Basso, M. S. Beattie та J. C. Bresnahan при спінальній травмі у щурів [3, 7].

Передумовою до застосування SFI, ймовірно, були спостереження E. Gutmann (1942) щодо кореляції між відновленням функції гомілкового нерва кроля та шириною розведення пальців стопи тварини, що зумовлено іннервацією зазначеним нервом дорзальних згиначів фаланг та стопи, її пронаторів, а також абдукторів 2, 3, 4-го пальців. Повне ушкодження сідничного нерва щура клінічно характеризується порушенням функції плантарного згинання та інверсії стопи і пальців, що призводить до подовження відбитку стопи, зменшення ступеня абдукції пальців [6]. Показник SFI було запропоновано та алгоритмізовано L. De Medinaceli та співавторами (1982, 1984) [11] з урахуванням зазначених особливостей деформації паретичної стопи (рис. 1), які виражають спеціальними вимірами у загальній формулі:

$$SFI = \left(\frac{TOF_E - TOF_N}{TOF_N} + \frac{PL_N - PL_E}{PL_E} + \frac{TS_E - TS_N}{TS_N} + \frac{IT_E - IT_N}{IT_N} \right) \cdot 55,$$

де SFI — індекс сідничного нерва; E — травмована кінцівка; N — інтактна кінцівка; TOF (to Opposite Foot) — ортогональна відстань між верхівками

послідовних відбитків стоп; PL (print length) — відстань між відбитками п'ятки та найдовшого пальця стопи; TS (toe spread) — відстань між відбитками 1-го та 5-го пальців стопи; IT (intermediate toe spread) — відстань між відбитками 2-го та 4-го пальців стопи.

Метод L. De Medinaceli було модифіковано віддаленням параметра TOF та додаванням низки коефіцієнтів, які поліпшили релевантність індексу [6]:

$$SFI = -38,3 \cdot \frac{PL_E - PL_N}{PL_N} + 109,5 \cdot \frac{TS_E - TS_N}{TS_N} + 13,3 \cdot \frac{IT_E - IT_N}{IT_N} - 8,8.$$

Нині SFI апробовано у багатьох експериментальних дослідженнях [15, 18, 20, 29, 31], діапазон значень індексу в разі задовільного відновлення функції нерва — від 11 до -11, у разі погіршення функції — від -10 до -100 балів [14]. Значення SFI корелюють з морфометричними показниками сідничного нерва, який регенерує [4, 13]. Унаслідок нечіткої картини відбитка стопи протягом перших 3 тиж після травми діагностичне значення індексу у цей період є мінімальним. Як імовірно причину розглядають нейропатичний больовий синдром і намагання тварини розвантажити кінцівку під час ходьби, паретичне обмеження опорної функції, тривалість якого зумовлена швидкістю регенераційного росту аксонів: для чутливих волокон — (3,0 ± 0,2) мм/добу, для рухових — (3,0—4,4) мм/добу [17]. Причому волокна більшого діаметра встановлюють синапси з мішенями протягом тривалішого періоду.

Умовою отримання якісних відбитків є вільне пересування тварини по твердій горизонтальній поверхні, що досягається у межах тунельованої доріжки для ходьби, вкритої паперовою стрічкою, просякнутою попередньо 1% бромфенолом синім, розчиненим ацетоном, та висушеною. При контакті із вологою стопою тварини матеріал стрічки набуває блакитного відтінку, візуалізуючи відбитки. Для отримання односпрямованої неперервної протягом щонайменше 2—3 кроків локомоції по діагностичній стрічці тварину тренують, безпосередньо перед тестуванням здійснюють декілька пробних проходжень траєкторії.

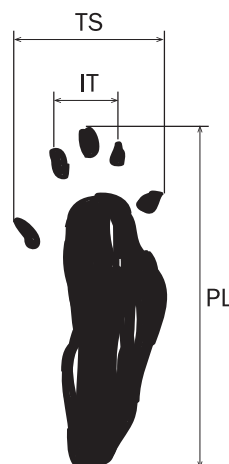


Рис. 1. Схематичне зображення відбитка стопи та основні виміри для обчислення SFI

Нівелює діагностичне значення SFI явище автофагії фаланг денервованої стопи, що виникає зазвичай, починаючи з 3-го тижня після травми, супроводжується інфікуванням, регіонарним набряком та дистрофічними змінами тканини стопи, вважається виявом посттравматичного комплексного регіонарного больового синдрому, або каузалгії (досл. — «пекучий біль», від. гр. $\chi\alpha\nu\sigma\iota\varsigma$ (káusis) — вогонь, печія, $\alpha\lambda\gamma\omicron\varsigma$ (álgos) — біль) [10, 28]. Для запобігання автофагії деякі автори пропонують використовувати поверхневі одорантні репеленти, наприклад, денатоніуму бензоат, або внутрішньом'язові ін'єкції метилпреднізолону [22].

Іншим ускладненням, яке суттєво обмежує використання SFI, є формування контрактури надп'яtkово-гомількового суглоба із дорзальною постановкою стопи підшвою вгору [23]. Як профілактичні заходи розглядають збільшення щоденної рухової активності тварини, періодичну локомоцію по металевій сітці тощо [23].

Мета роботи — дослідити ефективність зварного епіневрального з'єднання кукс сідничного нерва після його перетину за результатами оцінки функціонального індексу цього нерва.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на 39 зрілих білих безпородних щурах-самцях з масою тіла 350—450 г, віком 7 міс з виводку віварію ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», утримуваних за природного світлового режиму, звичної температури, вологості та регламентного харчування.

Під час виконання роботи дотримувалися правил біоетики та гуманного поводження з тваринами, регламентованими Директивою Ради ЄС 86/609/ЄЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, котрих використовують для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Було сформовано три експериментальні групи:

група 1 — перетин лівого сідничного нерва у середній третині стегна ($n = 6$);

група 2 — перетин лівого сідничного нерва у середній третині стегна та негайна епіневральна нейрорафія ($n = 15$);

група 3 — перетин лівого сідничного нерва у середній третині стегна та негайне зварне епіневральне з'єднання кукс ($n = 18$).

У кожній групі виділено три підгрупи з тривалістю спостереження за тваринами 1, 3 та 5 міс.

Оперативні втручання здійснювали за загального знеболювання (внутрішньоочеревинне введення суміші ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща; 15 мг/кг маси тіла) і кетаміну (Calypsol, «Гедеон

Plхтер А. О.», Угорщина; 70 мг/кг маси тіла)). Тварину уклали у стандартному фізіологічному фіксувальному положенні черевом донизу, шкіру в ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голили, обробляли розчином повідон-йоду («Бетадин», EGIS, Угорщина), розтинали вздовж лінії найбільш поверхневого розташування зовнішньої поверхні стегнової кістки, проводили лінійний розтин м'яза вздовж кістки, виявляли та мобілізували стовбур сідничного нерва, який перетинали у середній третині офтальмологічними ножицями. У тварин групи 2 одразу виконували епіневральну нейрорафію. У тварин групи 3 спеціальним коагуляційним пінцетом крайові частини епіневрію проксимальної та дистальної кукси нерва захоплювали та зводили, при стисканні бранш відбувалося зварне з'єднання завдяки поданню змінного високочастотного (440 кГц) модульованого струму силою до 0,3 А, з напругою на браншах пінцета — 34 В, часом експозиції прямокутного імпульсу — 0,8 с (режим dA2 апарата ЕКВЗ-300, «Патонмед», Україна). Формували 5—6 аналогічних точкових з'єднань по периметру зони перетину і з повним зіставленням торців кукс [2]. У тварин усіх експериментальних груп операційну рану подовжували на задню поверхню гомілки, виконували часткову іммобілізацію кінцівки шляхом накладання шовної лігатури між великим поперековим м'язом (*m. psoas major*) поблизу місця його прикріплення до малого вертлюга стегнової кістки та проксимальною частиною краніального великогомілкового м'яза (*m. tibialis cranialis*), використовуючи атравматичну голку, заправлену вікриловою ниткою (ум. № 3-0, Eticon, США). Формували кут згинання у колінному суглобі між стегною та великогомілковою кісткою 30°. Шкіру в зоні хірургічного доступу зашивали неперервним обвивним швом (ум. № 3-0, Eticon, США), рану обробляли розчином повідон-йоду («Бетадин», EGIS, Угорщина). Для профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ВАТ «Київмедпрепарат») у дозі 1 млн ОД на 1 кг живої маси (~150—200 тис. ОД). Як проти-запальну і протинабрякову терапію застосовували внутрішньоочеревинне введення розчину дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 6 мг/кг живої маси. Після зазначених маніпуляцій тварин протягом 2—4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30 °С) до відновлення поведінкової активності, у подальшому — у клітках по 4 особини за звичайних умов.

Визначення індексу сідничного нерва виконували у групах 2 та 3 через 1, 3 та 5 міс після моделювання травми, у групі 1 — через 5 міс. Відбитки стоп отримували на паперовій стрічці, яка вкривала дно тунельованої горизонтальної доріжки [1]. Після нанесення барвника (фукорцину) на підшову поверхню стоп задніх лап тварину відпускали у тунель, який закінчувався кліткою. На отрима-

Т а б л и ц я
Функціональний індекс сідничного нерва в різні терміни після електрозварного з'єднання кукс нерва, нейрорафії та на 5-й місяць після повного перетину нерва

Група	Термін після травми, міс		
	1	3	5
1	–	–	$-73,2 \pm 5,4$
2	$-41,6 \pm 3,7$	$-33,2 \pm 4,4$	$-21,3 \pm 1,2$
3	$-53,2 \pm 4,6$	$-33,6 \pm 2,6$	$-24 \pm 5,7$

них під час неперервного односпрямованого крокового руху відбитках стоп вимірювали PL, TS, IT. Розрахунок SFI проводили за модифікованою формулою L. De Medinaceli.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного пакета Statistica 10.0. Усереднені значення SFI у порівнюваних вибірках представлено у вигляді ($M \pm m$), де M — середнє арифметичне значення, m — стандартна похибка середнього арифметичного. Відмінність між значеннями SFI оцінювали за допомогою U-тесту Манна—Уїтні), на різних термінах спостереження у межах групи 2 — за Уїлкоксоном, у межах групи 3 — за допомогою U-тесту Манна—Уїтні. Різницю приймали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Результати дослідження наведено в таблиці та на рис. 2. Протягом усього періоду спостереження значення SFI у групах 2 та 3 істотно не відрізнялися ($p > 0,05$; U-тест Манна—Уїтні), що свідчить про однакову ефективність відновлення функції нерва у разі застосування класичної нейрорафії та зварного з'єднання. При порівнянні значень з групою 1 через 5 міс після моделювання травми значення SFI суттєво відрізнялися ($p = 0,008$; U-тест Манна—Уїтні) на користь груп 2 і 3.

Порівняльний аналіз значень SFI у групах 2 і 3 упродовж усього періоду спостереження виявив істотну відмінність у динаміці відновного процесу. Так, статистично значущу відмінність у групі 3 установлено при порівнянні значень через 1 ($-53,2 \pm 4,6$) та 3 ($-33,6 \pm 2,6$) міс після моделювання травми ($p = 0,008$; U-тест Манна—Уїтні), тоді як протягом 3—5-го місяця зміни індексу виявилися незначущими ($p = 0,235$; U-тест Манна—Уїтні).

У разі виконання епіневрального шва (група 2) статистично значущу відмінність між значеннями

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. Ц., В. Ю. М., В. В. М.; проведення експериментів — В. В. М., Т. П.; первинна обробка цифрових даних, інтерпретація отриманих результатів, статистична обробка даних, написання та редагування тексту — В. Ц., В. Ю. М., В. В. М., Б. Л.

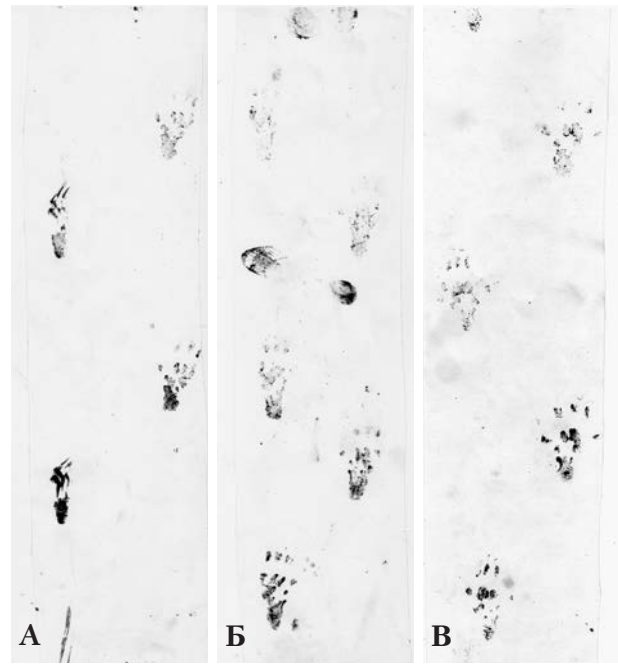


Рис. 2. Типові відбитки стоп задніх кінцівок через 5 міс після ізолюваної невротомії ліворуч (А), епіневральної нейрорафії ліворуч (Б) та зварного з'єднання кукс лівого сідничного нерва (В)

SFI виявлено наприкінці 3-го ($-33,2 \pm 4,4$) та 5-го ($-21,3 \pm 1,2$) місяця ($p = 0,043$; Wilcoxon Matched Pairs Test), тоді як між значеннями наприкінці 1-го ($-41,6 \pm 3,9$) та 3-го місяців відмінність була незначущою ($p = 0,345$; Wilcoxon Matched Pairs Test), що свідчить про повільніше відновлення рухової функції у разі нейрорафії порівняно зі зварним з'єднанням кукс нерва.

Висновки

Відтворена модель перетину сідничного нерва з тимчасовим обмеженням рухомості кінцівки — релевантна для порівняльної оцінки ефективності відновного лікування за цієї патології.

Високочастотне електричне зварювання епіневрію забезпечує надійне з'єднання кукс нерва, ефективність якого у віддалені терміни спостереження за функціональним індексом сідничного нерва не відрізняється від такої епіневральної нейрорафії.

Значущий регенераційний приріст рухової функції паретичної кінцівки у разі використання зварного епіневрального з'єднання кукс сідничного нерва припадає на перші 3 міс післятравматичного періоду, в разі застосування епіневральної нейрорафії — на 3—5-й місяць.

Література

1. Пат. України на корисну модель. Пристрій для проведення тесту ходи по дорозці / В. І. Цимбалюк, В. Ю. Молотковець, М. С. Кваша та ін. Реєстраційний номер у 2017 01184 від 09.02.2017.
2. Пат. України на корисну модель. Спосіб відновлення просторової цілісності травмованого периферичного нерва статевозрілих шурів-самців / В. І. Цимбалюк, В. Ю. Молотковець та ін. № 101487, МПК (2015.01) А61D 1/00 G09B 23/28 (2006.01); Заявник та патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України». — № 2015 04142; заявл. 28.04.2015; опубл. 10.09.2015, Бюл. № 17.
3. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. Модель перетину половини поперечника спинного мозку. І. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості // Укр. нейрохір. журн. — 2016. — № 2. — С. 18—27.
4. Цимбалюк В. І., Третяк І. Б., Гацький О. О. Дослідження ефективності комбінованої пластики сидничного нерва за його великого дефекту шляхом кількісної оцінки ступеня функціонального відновлення в експерименті у шурів // Укр. нейрохір. журн. — 2012. — № 3.
5. Antoniadis G., Kretschmer T., Pedro M. T. et al. Iatrogenic nerve injuries — prevalence, diagnosis and treatment // Dtsch. Arztebl. Int. — 2014. — Bd. 111, Hf. 16. — S. 273—279. doi: 10.3238/arztebl.2014.0273.
6. Bain J.R., Mackinnon S.E., Hunter R.T. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat // Plast. Reconstr. Surg. — 1989. — Vol. 83. — P. 129—138.
7. Basso D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats // J. Neurotrauma. — 1995. — Vol. 12. — P. 1—21. DOI: 10.1089/neu.1995.12.1.
8. Bonetti L.V. et al. Balance and coordination training and endurance training after nerve injury // Muscle & Nerve. — 2015. — Vol. 51. DOI: 10.1002/mus.24268.
9. Castillo-Galván M.L., Martínez-Ruiz F.M., de la Garza-Castro O. et al. Study of peripheral nerve injury in trauma patients // Gac. Med. Mex. — 2014. — Vol. 150, N 6. — P. 519—523.
10. Coderre T.J., Grimes R.W., Melzack R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections: sparing of the medial toes after treatment of the sciatic nerve with capsaicin // Exp. Neurol. — Vol. 91. — P. 355—365.
11. De Medinaceli L., Derenzo E., Wyatt R.J. Rat sciatic functional index data management system with digitized input // Comput. Biomed. Res. — 1984. — Vol. 17. — P. 185. — PMID: 6327185
12. Dellon A.L., Mackinnon S.E. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration // Ann. Plast. Surg. — 1989. — Vol. 23. — P. 197—202. PMID: 2782818.
13. Dinh P. et al. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model // Microsurg. — 2009. — Vol. 29(8). — P. 644—649. doi: 10.1002/micr.20685.
14. Dong-Sheng Huo, Ming Zhang et al. The role of nerve growth factor in ginsenoside rg1-induced regeneration of injured rat sciatic nerve // J. Toxicol. Environment. Health. — 2015. — Vol. 78, N 21—22. DOI: 10.1080/15287394.2015.1085943.
15. Feng X., Yuan W. Dexamethasone enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats // Biomed. Res. Int. — 2015. doi:10.1155/2015/627923.
16. Forman D., Berenberg R. Regeneration of motor axons in the rat sciatic nerve studied by labeling with axonally transported proteins // Brain Res. — 1978. — Vol. 156. — P. 213—225. doi.org/10.1016/0006—8993(78)90504—8.
17. Forman D., Woodand D., DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineural sutures // J. Neurol. Sci. — 1979. — Vol. 44. — P. 55—59. DOI: 10.1016/0022-510X(79)90222-3.
18. Guo Q., Liu C., Hai. et al. Chitosan conduits filled with simvastatin/Pluronic F-127 hydrogel promote peripheral nerve regeneration in rats // J. Biomed. Mater. Res. — 2017. — Part B. doi: 10.1002/jbm.b.33890.
19. Gutmann E. Factors affecting recovery of motor function after nerve lesions // J. Neurol. Psychiatry. — 1942. — Vol. 5. PMC1089897.
20. Hai-Bo Si, Yi Zeng, Yan-Rong L. U. et al. Control-released basic fibroblast growth factor-loaded poly-lactic-co-glycolic acid microspheres promote sciatic nerve regeneration in rats // Exp. Ther. Med. — 2017. — Vol. 13. — P. 429—436. doi: 10.3892/etm.2016.4013.
21. Kanaya F., Firrell J.C., Breidenbach W.C. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphology as indicators of regeneration // Plast. Reconstr. Surg. — 1996. — Vol. 98. — P. 1264—1271. PMID: 8942915.
22. Kingery W.S., Castellote J.M., Maze M. Methylprednisolone prevents the development of autotomy and neuropathic edema in rats, but has no effect on nociceptive thresholds // Pain. — 1999. — Vol. 80. — P. 555—566. PMID: 10342417.
23. Kobayashi J., Mackinnon S.E. et al. The effect of duration of muscle denervation on functional recovery in the rat model // Muscle Nerve. — 1997. — Vol. 20. — P. 858—866. PMID: 9179158.
24. Mackinnon S.E., Dellon A.L., O'Brien J.P. Changes in nerve fiber numbers distal to a nerve repair in the rat sciatic nerve model // Muscle Nerve. — 1991. — Vol. 14. — P. 1116—1122. DOI: 10.1002/mus.880141113
25. Menorca R.M.J. et al. Peripheral nerve trauma: Mechanisms of injury and recovery // Hand Clin. — 2013. — Vol. 29. — P. 317—330. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.002.
26. Missios S., Bekelis K., Spinner R.G. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomic // J. Neurosurg. Pediatr. — 2014. — Vol. 14, N 6. — P. 688—694. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14112.
27. Rupp A. et al. Strain differences in the branching of the sciatic nerve in rats // Anat. Histol. Embryol. — 2007. — Vol. 36. — P. 202—208. DOI: 10.1111/j.1439-0264.2007.00751.x
28. Schaap M.W. et al. Nociception and conditioned fear in rats: strains matter // PLoS One. — 2013. — Vol. 8(12). doi.org/10.1371/journal.pone.0083339.
29. Seyed Homayoon Sadraie, Kazem Parivar. et al. Study of transected sciatic nerve repair by amniotic membrane with betamethasone in adult albino wistar rats // Arch. Iran. Med. — 2016. — Vol. 19, N 9. doi: 0161909/AIM.003.
30. Vilela Monte-Raso V., Barbieri C.H. et al. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? // J. Neurosci. Methods. — 1989. — Vol. 23. — P. 197—202. doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.01.022.
31. Wang G.-W., Yang H., Wu W.-F. et al. Design and optimization of a biodegradable porous zein conduit using microtubes as a guide for rat sciatic nerve defect repair // Biomaterials. — 2017. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.038.

В. І. ЦИМБАЛЮК^{1,2}, В. Ю. МОЛОТКОВЕЦ^{1,2},
В. В. МЕДВЕДЄВ², Б. Н. ЛУЗАН², Т. І. ПЕТРИВ¹

¹ГУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

²Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

Ефективність сварного з'єднання пошкодженого периферического нерва крысы по даним оцнки функціонального індекса седалищного нерва

Цель — исследовать эффективность сварного эпинеурального соединения культей седалищного нерва после его пересечения на основе показателей функционального индекса данного нерва.

Матеріали і методи. Експериментальні тварини — білі беспородні щури-самці (маса тіла — 350—450 г, вік — 7 міс). Травма — перерізання лівого сідлищного нерва в середній його третині. Експериментальні групи — 1 (невротомія, n=6), 2 (невротомія і епинеуральна нейрорафія, n=15), 3 (невротомія і епинеуральне зварне з'єднання, n=18). Метод дослідження — визначення функціонального індексу сідлищного нерва через 1, 3 і 5 міс після травми.

Результати. Високочастотне електричне зварювання епинеурія забезпечує надійне з'єднання культей нерва. Ефективність методу в віддалений період спостереження за функціональним індексом сідлищного нерва порівняємо з такою епинеуральною нейрорафією. Значимий регенераційний приріст рухової функції паретичної кінцівки в разі використання зварного епинеурального з'єднання культей сідлищного нерва припадає на перші 3 міс посттравматичного періоду, в разі застосування епинеуральної нейрорафії — на 3—5-й місяць.

Висновки. Зварне епинеуральне з'єднання культей сідлищного нерва супроводжується більш швидким відновленням рухової функції паретичної кінцівки. За загальною результативністю не поступає епинеуральній нейрорафії.

Ключові слова: невротомиа, нейрорафія, зварне з'єднання біологічних тканин, функціональний індекс сідлищного нерва, регенерація периферического нерва.

V. I. TSYMBALIUK^{1,2}, V. Yu. MOLOTKOVETS^{1,2},
V. V. MEDVEDIEV², B. M. LUZAN², T. I. PETRYV¹

¹SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Efficiency weld the damaged peripheral nerve rat according to estimates sciatic nerve functional index

Objective — to investigate the effectiveness of a welded epineural connection of sciatic nerve stumps after its section based on the performance of nerve functional index.

Methods and subjects. Experimental animals were CD-1 albino rats-male (350—450 g, 7 months); trauma was the section of the left sciatic nerve in the middle third. Examined experimental groups were: 1 (neurotomy, n=6), 2 (neurotomy + epineural neurorrhaphy, n=15), 3 (neurotomy + epineural welding, n=18). Method of research is the definition of a functional index sciatic nerve at 1, 3 and 5 months after the injury.

Results. High-frequency electric welding of epineurium provides reliable connection of nerve stumps. The approach efficiency, in terms of remote monitoring of the sciatic nerve functional index, is comparable with epineural neurorrhaphy. Significant regeneration of paretic limb motor function, in the case of a welded connection epineural sciatic nerve stumps, accounts for the first 3 months of posttraumatic period when epineural neurorrhaphy — 3—5th month.

Conclusions. Epineural welded connection sciatic nerve stumps is accompanied by faster recovery of motor function paretic limb. According to overall productivity, it is not inferior to epineural neurorrhaphy.

Key words: neurotomy, neurorrhaphy, weld biological tissues, functional index sciatic nerve, regeneration of peripheral nerves.



И. А. ГРИГОРОВА¹, К. А. ЛЕЩЕНКО¹, Ю. В. СЕВЕРИН², И. В. БУТ¹

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Случай диагностики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) в сочетании с миотонической дистрофией Россолимо — Штейнерта — Куршмана

Впервые описан случай CADASIL-синдрома (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) в сочетании с миодистрофией Россолимо—Штейнерта—Куршмана. Детальное рассмотрение клинического случая позволит углубить знания относительно диагностики и течения наследственных заболеваний, расширить возможности применения лечебно-коррекционных мероприятий и повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: CADASIL-синдром, миотоническая дистрофия, диагностика.

Наследственные заболевания нервной системы имеют высокий удельный вес в общей структуре неврологической патологии. Актуальность данной проблемы обусловлена наличием особенностей клинических проявлений наследственных болезней, особенно при их сочетании, трудностью диагностики и отсутствием эффективных методов лечения.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, или синдром CADASIL, — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности. Заболевание впервые описал французский невролог Мари-Жермен Бус-

се в начале 1990-х. В его основе лежит мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме, приводящая к замене одной аминокислоты на другую, что вызывает изменение третичной структуры белка и нарушение его функции.

Миотоническая дистрофия Россолимо—Штейнерта—Куршмана (МДРШК) также представляет собой аутосомно-доминантное заболевание с дефектом гена на 19-й хромосоме (DMPK-ген). При этом происходит увеличение количества тринуклеотидных повторов (цитозин-тимин-гуанин) в гене до нескольких тысяч при норме 5—37. Первые симптомы заболевания появляются преимущественно в возрасте 16—20 лет и представлены миотоническим и миопатическим синдромами и нарушениями со стороны внутренних органов, органа зрения, сердечно-сосудистой, эндокринной, мочеполовой и костно-суставной систем.

Морфологическим субстратом CADASIL-синдрома является системная артериопатия с преимуще-

© I. A. Grigорова, К. А. Лещенко, Ю. В. Северин, I. В. Бут, 2017

ственным поражением мелких церебральных артерий и артериол [1, 4, 7, 8]. Генетически обусловленные изменения стенки сосудов в виде субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидного некроза и интрамурального отека вызывают утолщение средней оболочки сосуда и пролиферацию компонентов базальной мембраны, приводя к отеку, концентрической вазоконстрикции и хронической гипоперфузии ткани мозга, внутренних органов, скелетных мышц и кожи. Эндотелин-1, высвобождаемый астроцитами в результате ишемии, вызывает дополнительное сужение артерий и нарушение кровотока. При электронной микроскопии вблизи гладкомышечных клеток мелких артерий выявляются гранулярные осмиофильные включения, в состав которых входит белок Notch3 [6, 8].

В основе патогенеза МДРШК лежит экспрессия геном белка миотонин-протеинкиназы из семейства серин/треонинпротеинкиназ. Последние, кодируемые геном DMPK, локализуются в скелетной и гладкой мышечной ткани, миокарде (волокна Пуркинье и вставочные диски кардиомиоцитов), а также в центральной нервной системе (апикальная мембрана эпендимы и хориоидальных сплетений, синапсы мозжечка, гиппокамп, средний и продолговатый мозг), чем объясняются основные клинические проявления заболевания.

Наиболее ранним клиническим проявлением CADASIL-синдрома является мигрень или мигреноподобная головная боль, которая возникает у пациентов в молодом возрасте [1, 2, 4, 5]. В возрасте 40—60 лет на фоне отсутствия в анамнезе артериальной гипертензии и других сосудистых факторов риска у пациентов развиваются повторные транзиторные ишемические атаки или лакунарные ишемические инсульты, характеризующиеся полной клинической ремиссией через несколько дней или недель [1, 2, 7]. По мере прогрессирования заболевания возникают деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, спастичность, аффективные расстройства (чаще — по типу депрессии или биполярных расстройств) и вегетативное состояние [1—3, 7].

CADASIL-синдром может также дебютировать деменцией лобно-подкоркового типа, для которой характерны нарушения памяти, речи, внимания, походки, недержание мочи, поведенческие расстройства в сочетании с пирамидными симптомами. Реже заболевание может проявляться аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности.

Что касается МДРШК, то различают 4 формы по возрастному «пику» начала заболевания: врожденная (клиническая симптоматика развивается сразу после рождения), юношеская (с дебютом от года до подросткового возраста), классическая (в 20—30 лет) и минимальная (в 50—60 лет).

Особый интерес в практике невролога представляет классическая форма, которая встречается

наиболее часто и манифестирует у взрослых. Клиническими проявлениями этой формы являются миотонические спазмы, слабость и атрофия мышц лица, грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, надостных, подостных и височных мышц, мышц дистальных отделов конечностей. В ряде случаев в процесс вовлекаются глазодвигательные мышцы. У значительного количества больных возникают поражения глаз в виде катаракты, блефарита, конъюнктивита, помутнения роговицы. Лицо пациентов имеет маскообразное угрюмое выражение. У пациентов могут возникать дисфонии и затруднение глотания при вовлечении бульбарной мускулатуры. Мышечный тонус снижен, характерно снижение или исчезновение сухожильных рефлексов.

Для верифицирования миотонического синдрома используют следующие тесты:

1. Тест на миотонию — больному предлагают совершать повторные однотипные действия, например, интенсивное сжатие пальцев в кулак и их распрямление в быстром темпе. При миотонии после первого сжатия кистей возникает тонический спазм сгибателей пальцев, после чего распрямление кистей происходит замедленно, с трудом. При повторении тех же действий выраженность мышечного спазма постепенно уменьшается.

2. Миотоническая реакция — реакция мышцы на механическое или электрическое раздражение, характеризующаяся длительным сильным сокращением и последующим медленным расслаблением.

3. Миотонические рефлексы — происходит замедленное расслабление мышц, сокращающихся при вызывании сухожильных или кожных рефлексов.

4. Симптом мышечного валика — при ударе молоточком по мышце, в частности по языку, у больного с миотонией на месте удара некоторое время сохраняется ямка или валик, иногда ямка, окруженная валиком, которую можно наблюдать в течение нескольких секунд, в тяжелых случаях — до минуты.

5. Ложный симптом Грефе — больному предлагают посмотреть вверх, а затем быстро опустить взор. При миотонии глазные яблоки поворачиваются вниз, а верхние веки при этом отстают, между верхним веком и краем радужки остается полоска склеры, как это бывает при симптоме Грефе. В случае миотонии повторение тех же действий ведет к уменьшению отставания верхнего века.

6. Симптом возвышения большого пальца — при ударе молоточком по возвышению большого пальца кисти происходит приведение этого пальца, продолжающееся от нескольких секунд до минут и обусловленное спазмом приводящей мышцы большого пальца.

7. Феномен миотонического спазма разгибателей кисти — удар молоточком по мышцам-разгибателям кисти на предплечье на 4—6 см ниже локтевого сустава вызывает быстрое разгибание кисти с последующим ее «застыванием» на не-

сколько секунд, а затем медленным возвращением в исходное положение.

8. Феномен приседания — больной с миотонией при приседании обязательно становится на носки. Если он при этом пытается опираться на всю подошвенную поверхность стоп, сближая медиальные поверхности бедер и голеней, то становится неустойчивым и может упасть.

9. Миотонический генерализованный спазм — возникает спазм, охватывающий всю мускулатуру при внезапном резком движении или при попытке сохранить нарушенное равновесие. Больной при этом нередко падает и оказывается некоторое время бездвигательным. Спазм появляется при тяжелых формах миотонии.

Эндокринные нарушения проявляются ранним облысением, истончением и сухостью кожи. Кожные покровы обычно имеют сероватый оттенок. У мужчин возникает гипогонадизм, азооспермия и снижение либидо, у женщин — нарушение менструального цикла, гирсутизм и ранний климакс. Характерны хронические запоры, недержание мочи или частое мочеиспускание. У половины больных имеются сердечно-сосудистые нарушения в виде гипертрофии желудочков, симптомов нарушения ритма, полной или частичной блокады ножек пучка Гиса, низкого вольтажа. У большинства пациентов отмечают снижение интеллекта, психические и поведенческие нарушения.

Диагностика CADASIL-синдрома включает анализ семейного анамнеза (хотя описаны и случаи мутаций *de novo*) и проведение генетического исследования для выявления патологического гена Notch3, электронной микроскопии на предмет определения гранулярных осмиофильных включений или иммуногистохимического исследования биоптатов кожи/мышечной ткани, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Нейровизуализационное исследование (МРТ/компьютерная томография (КТ)) при CADASIL-синдроме имеет важное диагностическое значение, так как позволяет выявить патогномичные изменения у всех носителей патологического гена в возрасте свыше 35 лет независимо от клинической картины заболевания [4—6]. Лейкоареоз в области височных долей является нейровизуализационным маркером CADASIL-синдрома, так как выявляется у всех пациентов. Также обнаруживаются подкорковые инфаркты и лейкоэнцефалопатию, лейкоареоз в области наружной капсулы. МРТ-исследование в режиме T2 выявляет наличие отека, глиоза и демиелинизации в ткани мозга.

Дифференцировать заболевание следует с первичным антифосфолипидным синдромом, рассеянным склерозом, синдромом MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами), а также с MERRF (миоклонус-эпилепсия с разорванными красными волокнами).

Диагностика МДРШК, помимо генетического картирования (достоверно устанавливающего диагноз), заключается в выявлении специфической миотонической задержки при проведении игольчатой электромиографии (продолжительность миотонического разряда — более 2 с (до 30 с)), характерного звукового феномена миотонического разряда («звук пикирующего бомбардировщика»), снижении количества функционирующих двигательных единиц и скорости проведения возбуждения по эфферентным волокнам периферических нервов.

При биопсии в центре мышечных волокон определяются саркоплазматические включения, имеющие вакуолизованные ядра, наблюдается выраженное уменьшение размеров мышечных волокон 1-го типа и значительное увеличение размеров волокон 2-го типа. Под сарколеммой мышечного

Т а б л и ц а

Диагностические критерии CADASIL-синдрома

Диагноз	Критерии
Достоверный	<ul style="list-style-type: none"> Наличие критериев вероятного CADASIL-синдрома (см. вероятный диагноз) Выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы
Вероятный	<ul style="list-style-type: none"> Дебют заболевания в возрасте меньше 50 лет Наличие хотя бы двух из следующих клинических симптомов: инсульты, мигрень, нарушения эмоционально-волевой сферы, субкортикальная деменция Отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями Очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи Поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при магнитно-резонансной томографии
Возможный	<ul style="list-style-type: none"> Дебют заболевания в возрасте старше 50 лет Имеются инсульты, нарушения эмоционально-волевой сферы, деменция Выявлены сосудистые факторы риска в виде легкой артериальной гипертензии, гиперлипидемии, курения или приема оральные контрацептивов Нет сведений о состоянии здоровья родственников Нетипичное поражение белого вещества при магнитно-резонансной томографии головного мозга

волокна обнаруживаются специфические агрегаты тубул в виде пчелиных сот.

Уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови в норме или повышен в 2—3 раза.

На МРТ обнаруживают увеличение размеров желудочков, гипоплазию мозолистого тела, уменьшение серого вещества в лобной и теменной долях, таламусе и гиппокампе, глобальную церебральную атрофию.

Инструментальные исследования выявляют в 40—50% случаев дегенерацию желтого пятна с деколорацией дисков зрительных нервов и пигментную ретинопатию при осмотре глазного дна, истончение кортикального слоя и остеопороз при рентгенологическом исследовании трубчатых костей.

Миотоническую дистрофию следует дифференцировать с другими миопатиями и прогрессирующими мышечными дистрофиями. Отличительной чертой данного заболевания является сочетание миотонии и миопатии, а также мультисистемность поражения.

В настоящее время не существует специфического лечения CADASIL-синдрома. Прием антиромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол или клопидогрель) в малых дозах и статинов, регулирующих функцию эндотелия, может замедлить течение заболевания и предотвратить развитие инсульта. Для улучшения микроциркуляции в головном мозге может быть использован пентоксифиллин. Прием антикоагулянтов противопоказан из-за возможного развития геморрагического инсульта. Показано прекращение использования оральных контрацептивов в тех случаях, когда пациентка страдает мигренью с аурой. Использование L-аргинина показало свою эффективность при мигрени. В случаях развития эмоциональных расстройств назначают седативные препараты, антидепрессанты. Лечение когнитивных расстройств препаратами, применяемыми при болезни Альцгеймера, не эффективно.

Этиопатогенетическое лечение миотонической дистрофии не разработано.

Симптоматическое лечение включает физиотерапевтическое лечение, ортопедическую коррекцию, медикаментозное лечение, наблюдение у кардиолога, офтальмолога, эндокринолога, терапевта.

Клинический случай

Пациентка Д., 47 лет, поступила в неврологическое отделение Харьковской областной клинической больницы с жалобами на слабость и скованность в мышцах, преимущественно в дистальных отделах кистей и стоп, шаткость, нарушение акта ходьбы.

Из анамнеза болезни известно, что болеет около 8 лет, когда без видимой причины возникли и стали нарастать перечисленные жалобы. За медицинской помощью не обращалась.

Объективно при поступлении: больная правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы сухие с сероватым оттенком. Ви-

димые слизистые не изменены. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Пульс 78/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус: зрачки, глазные щели D=S. Движения глазных яблок ограничены вверх и кнаружи. Горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм. Слабость конвергенции с двух сторон. Диплопии, страбизма нет. Лицо симметричное, «маска печали». Язык по средней линии. Голос с носовым оттенком. Мышечная сила снижена преимущественно в дистальных отделах до 3,5—4,0 балла. Отмечается умеренный амиотрофический синдром с преимущественным вовлечением височных и жевательных мышц плечевого пояса с дистальной акцентуацией. Выраженный миотонический синдром. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей торпидны D=S, коленные и ахилловы — практически не вызываются. Брюшные рефлексы снижены. В пробе Ромберга неустойчива. Координаторные пробы выполняет неудовлетворительно: пальце-носовую пробу выполняет неуверенно справа, слева — с помахиванием, коленно-пяточную — неуверенно с двух сторон. Отмечается умеренная эмоциональная лабильность и легкие расстройства когнитивной сферы.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови (28.03.2016): эритроциты — $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 141 г/л, лейкоциты — $5,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч.

Анализ мочи общий (28.03.2016): сахар, белок не обнаружен, лейкоциты — 1—3 в поле зрения.

Биохимический анализ крови (28.03.2016): глюкоза в крови — 4,5 ммоль/л; общий белок — 68,20 г/л, общий холестерин — 4,93 ммоль/л, триглицериды — 0,77 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,54 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 3,04 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности — 0,35 ммоль/л; калий — 4,39 ммоль/л, натрий — 141,30 ммоль/л, хлор — 100,90 ммоль/л, креатинин — 56,60 ммоль/л, мочевины — 3,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 37,70 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза — 38,00 ммоль/л.

Коагулограмма (07.04.2016): международное нормализованное отношение — 1,04, протромбин — 97,10%, фибриноген — 2,40 г/л.

Электрокардиограмма (28.03.2016) — синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада I степени.

Электроэнцефалограмма (08.04.2016) — на фоне основной α -активности признаки дисфункции диэнцефально-стволовых структур.

Реоэнцефалограмма (08.04.2016): изменения по дистоническому типу. Затруднен венозный отток;

Эхоэнцефалографія (08.04.2016): М-ехо без зміщення.

Рентгенографія органів грудної клітки (28.03.2016): легкіє і серце в нормі.

МРТ головного мозку (07.03.2016): множинні очаги гліоза субкортикальної локалізації. С урахуванням віку і даних анамнезу більше даних в користь CADASIL-синдрому (церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією). Умерена зовнішня легка асиметрична внутрішня гідроцефалія.

Електроенцефалографія (28.03.2016): при игольчатому дослідженні *mm. deltoideus*, *mm. biceps brachii*, *mm. peroneus longus*, *mm. extensor digiti communis* з двох сторін виявляється спонтанна активність (потенціали фібриляцій і позитивні гострі хвилі, часті міотонічні розряди). Виявлено зниження кількості двигальних одиниць у всіх досліджуваних м'язках. Амплітуда произвольної активації м'язів верхніх і нижніх кінцівок зменшена до 40% з двох сторін. Відзначається характерний феномен

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — І. Г., К. Л.; збір матеріалу — І. Б.; обробка матеріалу — І. Б., Ю. С.; редактування тексту — І. Б., К. Л.

«міотонічної затримки» у всіх групах м'язів.

Висновок окуліста (28.03.2016): у хворої ангіопатія сітчатки обох очей, гіпертонічна ангіопатія сітчатки.

Консультаційне висновок медико-генетичного центру (07.04.2016): з урахуванням клініко-інструментальних і лабораторних даних клінічний діагноз: Міотонічна дистрофія Россолімо — Штейнерта — Куршмана в поєднанні з CADASIL-синдромом. Проведення генетичного картирування даного клінічного випадку обмежено технічними можливостями медико-генетичного центру Харківської обласної клінічної лікарні.

Лікування: L-лізін есцинат, Реосорбілакт, рибоксін, пірацетам, Вітаксон, Аевіт, Діфенін.

Рекомендовано: генетичне дослідження Notch3.

Таким чином, описані захворювання можуть зустрічатися як форми самостійних нозологічних форм, так і в поєднанні, що вказує на загальність генетичного дефекту, лежачого в основі їх розвитку.

Література

1. Буссер М. Г., Жутель А., Шабріа Х. ЦАДАСИЛ — церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією // Неврол. журн. — № 3. — 1997. — С. 20—25.
2. Евтушенко С. К., Гончарова Я. А., Сергієнко А. В. і др. Міотонія Куршманна—Баттена—Штейнерта—Россолімо: описання клінічної картини і труднощів діагностичного пошуку // Міжнародн. неврол. журн. — 2010. — № 3 (33).
3. Jazi A. N., Shebak S. S., Tingler W. L. Managing depression in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): A case report // Clin. Case Rep. — 2016. — Vol. 4 (11). — P. 1045—1048. eCollection 2016.
4. Koutroulou I., Karapanayiotides T., Grigoriadis N., Karacostas D. CADASIL presenting with spontaneous intracerebral hemorrhage: report of a case and description of the first family in Northern Greece // Hippokratia. — 2016. — Vol. 20 (1). — P. 76—79.
5. Pradotto L., Orsi L., Mencarelli M. et al. Recurrent transient global amnesia as presenting symptoms of CADASIL // Clin. Case Rep. — 2016. — Vol. 4 (11). — P. 1045—1048.
6. Rutten J. W., Boon E. M., Liem M. K. et al. Hypomorphic NOTCH3 alleles do not cause CADASIL in humans // Hum. Mutat. — 2013. — Vol. 34 (11). — P. 1486—1489.
7. Rutten J. W., Haan J., Terwindt G. M. et al. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL // Exp. Rev. Mol. Diagn. — 2014. — Vol. 14 (5). — P. 593—603.
8. Trikamji B., Thomas M., Hathout G., Mishra S. An unusual case of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy with occipital lobe involvement // Prim. Care Companion CNS Disord. — 2016. — Vol. 18 (4). doi: 10.4088/PCC.15101919.

І. А. ГРИГОРОВА¹, К. А. ЛЕЩЕНКО¹, Ю. В. СЕВЕРИН², І. В. БУТ¹

¹Харківський національний медичний університет

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Випадок діагностики церебральної аутосомно-домінантної артеріопатії із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL-синдром) у поєднанні з міотонічною дистрофією Россолімо—Штейнерта—Куршмана

Уперше описано випадок CADASIL-синдрому (церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією) у поєднанні з міодистрофією Россолімо—Штейнерта—

Куршмана. Детальний розгляд клінічного випадку дозволить поглибити знання відносно діагностики і перебігу спадкових захворювань, розширити можливості застосування лікувально-корекційних заходів і підвищити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: CADASIL-синдром, міотонічна дистрофія, діагностика.

I. A. GRYGOROVA ¹, K. A. LESHCHENKO ¹, Yu. V. SEVERYN ², I. V. BUT ¹

¹Kharkiv National Medical University

²V. N. Karazin Kharkiv National University

Diagnostics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL syndrome) in combination with Rossolimo—Curschmann—Steinert myotonic dystrophy

The paper presents the case of CADASIL syndrome in combination with Rossolimo—Curschmann—Steinert myotonic dystrophy described for the first time. A detailed examination of the clinical case will allow to deepen knowledge regarding diagnostics and the course of hereditary diseases, to expand the possibilities of applying medical-corrective measures and to improve the quality of life of patients.

Key words: CADASIL syndrome, myotonic dystrophy, diagnostics.



З. І. ЗАВОДНОВА, М. Г. МАТЮШКО

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Клінічні підходи до трактування результатів дослідження вертеброгенної мієлопатії на різних рівнях спинного мозку

Мета — вивчити особливості клінічного перебігу вертеброгенної мієлопатії (ВМ) залежно від рівня ураження спинного мозку та встановити інформативність електронейроміографії щодо вивчення цієї патології.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 54 хворих на ВМ (35 (64,8%) чоловіків і 19 (35,2%) жінок). Пацієнтів розподілили на групи залежно від рівня ураження спинного мозку: шийний відділ — 20 (37,0%) осіб, грудний — 12 (22,2%), поперековий — 18 (33,4%), два відділи — 4 (7,4%). Усім хворим проведено повне клінічне обстеження, зокрема магнітно-резонансну томографію спинного мозку та хребта, електронейроміографію.

Результати. У 50 пацієнтів діагностовано дискогенну мієлопатію, у 4 — дискогенну радикаломієлопатію. Виявлено найбільш виражений біль при ураженні двох відділів одночасно та поперекового відділу спинного мозку, помірно виражений — при ураженні грудного відділу, що підтверджено оцінкою за шкалою JOA ($p < 0,05$). Лікування було найефективнішим при ВМ у шийному відділі: 43,7% хворих відзначили поліпшення ($p < 0,05$). Метод електронейроміографії можна рекомендувати для діагностики вертеброгенних радикаломієлопатій.

Висновки. На підставі клініко-інструментальних досліджень, проведених у хворих з ВМ на різних рівнях спинного мозку, виявлено, що частіше уражуються поперековий та шийний відділи спинного мозку. В цих відділах відзначено вираженіший больовий синдром. Консервативне лікування ВМ не можна визнати ефективним, оскільки 18,3% пацієнтів з ураженням поперекового відділу спинного мозку та 25,5% з одночасним ураженням двох відділів було виписано без змін.

Ключові слова: вертеброгенна мієлопатія, рівні ураження спинного мозку, клінічні вияви, електронейроміографія.

Вертеброгенна мієлопатія (ВМ) — це симптомокомплекс, етіологічно та патогенетично пов'язаний з патологією хребта. Її спричиняють патологічні процеси поза спинним мозком: дегенеративні зміни хребта (остеохондроз, спондилоартроз, спондилоз та інволютивний або травматичний спондилолітез), набутий стеноз хребтового каналу. Такі процеси найчастіше реєструють у пацієнтів віком понад 60 років. Результатом значених порушень можуть бути гіпертрофія зв'язок, формування так званих унковертебральних суглобів і випинання міжхребцевих дисків. Часто мієлопатія може поєднуватися із судинними захворюваннями (атеросклероз, тромбоз спіналь-

них судин, звуження або природжена аномалія артерій спинного мозку, спінальний інсульт), а також із безпосереднім ураженням спинного мозку при хребтово-мозковій травмі, пухлинах, гематомієлії, демієлінізації [1, 6, 12]. Ці зміни спричиняють біль та звуження міжхребцевих отворів, компресію спинного мозку [2, 7].

У структурі загальної захворюваності на частку патології периферичної нервової системи припадає 48—55%. Така патологія часто призводить до тривалої непрацездатності, інколи — до інвалідності хворих. Патологію периферичної нервової системи лікують вертеброневрологи, нейрохірурги, ортопеди, травматологи. Кожен з таких спеціалістів застосовує власну тактику обстеження та лікування пацієнтів [2].

© З. І. Заводнова, М. Г. Матюшко, 2017

Мета роботи — вивчити особливості клінічного перебігу вертеброгенної мієлопатії залежно від рівня ураження спинного мозку та встановити інформативність електронейроміографії щодо вивчення цієї патології.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 54 хворих з ВМ (35 (64,8%) чоловіків і 19 (35,2%) жінок), у яких на рентгенограмі хребта виявлено явища остеохондрозу та деформувального спондиліозу. Ці зміни підтверджено результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) спинного мозку та хребта. Пацієнти протягом 2014—2016 рр. лікувалися в неврологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 4. Середній вік хворих — $(54,5 \pm 19,5)$ року.

У стаціонарі хворим проводили клінічне обстеження з виявленнями:

- рухових, чутливих та вегетосудинних розладів;
- ознак ураження спинного мозку — зменшення обсягу рухів, порушення рефлексів, наявність патологічних рефлексів, двобічне порушення чутливості, розлади функції тазових органів, зміни м'язового тону.

Усім хворим виконано рентгенографію хребта з проведенням функціональних проб, МРТ хребта та спинного мозку, стимуляційну електронейроміографію (ЕНМГ) з реєстрацією F-хвилі на багатофункціональному комплексі «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», РФ).

Також проведено аналіз крові, сечі, біохімічні аналізи для заперечення невертеброгенного походження виявленої симптоматики.

Ступінь тяжкості стану хворих оцінювали за 17-бальною шкалою JOA (The Japanese Orthopedic Association scale for spondylitis myelopathy): сумарна оцінка 0 балів означає найвираженіше порушення функцій спинного мозку, 17 балів — відсутність патології [6].

Оцінювання больового синдрому проводили за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) — прямою лінією довжиною 10 см (0—1 см — немає болю, 2—3 см — слабкий біль, 4—5 см — середній, 6—7 см — сильний, 8—10 см — дуже сильний) [7].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням Excel 2010 [3]. При порівнянні двох незалежних величин обчислювали t-критерій Стьюдента та ступінь статистичної значущості p [3, 8]. Відмінність показників вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На підставі проведених клініко-інструментальних досліджень хворих з ВМ розподілили на групи залежно від рівня ураження спинного мозку: шийний відділ (ураження на рівні CV—CVI, CVI—CVII) — 16 (29,6,0%) осіб, грудний — 12 (22,2%), поперековий — 22 (40,7%), шийний та грудний відділи — 4 (7,4%).

Виявлено, що ВМ частіше траплялася на поперековому (40,7%) та шийному (29,6%) рівні спинного мозку.

У табл. 1 наведено перелік симптомів, які найчастіше траплялися у хворих з ВМ. Симптоми ВМ у більшості хворих розвивалися поступово.

Найчастішою скаргою був біль. Половина хворих скаржилися на відчуття оніміння в ногах, а 40,7% — на спастичну ходу.

Ступінь вираження болю відрізнявся залежно від рівня ураження спинного мозку (табл. 2).

Слабко та помірно виражений біль відзначено при ураженні всіх відділів спинного мозку, але частота його була різною: в поперековому відділі спинного мозку — 81,7%, у шийному — 56,2%, у грудному — 75,1%. При ураженні двох відділів хребта хворі скаржилися на біль різної інтенсивності: 21 (38,8%) пацієнта біль турбував протягом дня, посилюючись під час ходьби, 19 (35,2%) —

Т а б л и ц я 1

Неврологічні симптоми, виявлені у хворих на вертеброгенну мієлопатію (n = 54)

Симптом	Шийний відділ	Шийний та грудний відділи	Грудний відділ	Поперековий відділ	Усього
Біль у шийному, грудному, поперековому відділах хребта або на двох рівнях	13 (81,2%)	3 (75,0%)	10 (83,3%)	18 (81,8%)	44 (81,5%)
Підвищення рефлексів на ногах	10 (62,5%)	2 (50,0%)	7 (58,3%)	13 (59,1%)	32 (59,3%)
Зниження або підвищення рефлексів на руках	6 (37,5%)	1 (25,0%)	5 (41,6%)	8 (36,4%)	20 (37,0%)
Спастична хода	6 (37,5%)	2 (50,0%)	5 (41,6%)	9 (40,9%)	22 (40,7%)
Патологічні знаки	9 (56,3%)	2 (50,0%)	7 (58,3%)	12 (54,5%)	30 (55,5%)
Розлади функції тазових органів	5 (31,2%)	1 (25,0%)	4 (33,3%)	8 (36,4%)	18 (33,0%)
Оніміння в руках	6 (37,5%)	1 (25,0%)	5 (41,6%)	8 (36,4%)	20 (37,0%)
Оніміння в ногах	8 (50,0%)	2 (50,0%)	6 (50,0%)	10 (45,5%)	26 (48,0%)
Усього	16 (29,6%)	4 (7,4%)	12 (22,2%)	22 (40,7%)	54

Таблиця 2

Розподіл хворих за інтенсивністю больового синдрому

Біль	Шийний відділ	Грудний відділ	Поперековий відділ	Два відділи
Слабко виражений	6 (37,5%)	6 (50,0%)	8 (36,3%)	—
Помірно виражений	3 (18,7%)	3 (25,1%)	10 (45,4%)	3 (75,0%)
Виражений	—	—	—	1 (25,0%)

Таблиця 3

Результати лікування залежно від рівня ураження спинного мозку

Рівень ураження	Поліпшення	Незначне поліпшення	Без змін
Шийний відділ	7 (43,7%)	7 (43,7%)	2 (12,6%)
Грудний відділ	4 (33,3%)	6 (50,0%)	2 (16,7%)
Поперековий відділ	5 (22,7%)	13 (59,0%)	4 (18,3%)
Два відділи	—	3 (75,0%)	1 (25,5%)

у стані спокою, особливо вночі. Больові відчуття оцінено як слабкі та помірні, за шкалою ВАШ відповідали ($5,4 \pm 0,3$) бала ($p < 0,05$).

Незалежно від рівня ураження спинного мозку для лікування хворих з ВМ застосовували судинну терапію, нестероїдні протизапальні препарати, метаболіти, антихолінергічні засоби, хондропротектори, вітамінотерапію. Після зменшення болю пропонували реабілітаційне лікування: масаж, лікувальну фізкультуру, фізіо- та бальнеолікування.

Традиційне лікування ВМ було ефективним при ураженні шийного (87,4%) та грудного (83,3%) відділів спинного мозку, без змін виписано 18,3% пацієнтів з ураженням поперекового відділу спин-

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів, редагування тексту — М. М., 3. З.; збір матеріалу — М. М.; написання статті — 3. З.

Література

1. Левин О.С. Диагностика и лечение шейной вертеброгенной радикулопатии // Consilium medicum. Неврологія. — 2010. — № 1. — С. 59—63.
2. Лечение поясничных спондилогенных неврологических синдромов / Под ред. А. А. Скоромца. — Санкт-Петербург: Гиппократ, 2001. — 159 с.
3. Робота з даними в MS Excel: Навч.-метод. посібник для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів курсів підвищення кваліфікації закладів (факультетів) післядипломної освіти. — Кіровоград: Полімед-Сервіс, 2013. — 76 с.

ного мозку та 25,5% з ураженням двох рівнів (табл. 3).

Також застосовували стандартну стимуляційну ЕНМГ (з реєстрацією F-хвилі) для того, щоб отримати відповідь м'яза та дистального відділу периферичного нерва при його електричній стимуляції. Проводили реєстрацію показників з *n. ulnaris*, *n. medianus*, *n. tibialis*, *n. peroneus*. У 4 (7,4%) хворих з ураженням двох рівнів спинного мозку було виявлено патологію периферичного нервового апарату, що пояснює вираженість больового синдрому в цих хворих. У цих пацієнтів була зниженою амплітуда М-відповіді та швидкість проведення збудження, збільшувалася тривалість М-відповіді, підвищувалася мінімальна латентність F-хвилі. У пацієнтів інших груп виявлено нормальну або дещо знижену амплітуду потенціалу дії та швидкості проведення збудження в міотомі, нормальну або незначно підвищену мінімальну латентність F-хвилі. Ці ознаки свідчать, що моторні або сенсорні структури корінців спинного мозку не залучені в патологічний процес. Отримані результати збігаються з даними інших авторів [1, 8], які також дійшли висновку, що метод ЕНМГ є корисним для виявлення переважно радикулопатій вертеброгенного генезу.

Висновки

Вертеброгенна мієлопатія частіше траплялася у поперековому та шийному відділах спинного мозку.

Слабко або помірно виражений больовий синдром частіше спостерігали у пацієнтів з ураженням поперекового відділу (81,7%) та в усіх хворих при ураженні двох рівнів спинного мозку.

Традиційне консервативне лікування вертеброгенної мієлопатії не можна визнати ефективним, оскільки 18,3% пацієнтів з ураженням поперекового відділу спинного мозку та 25,5% з одночасним ураженням двох відділів виписано без змін.

Метод електронейроміографії є інформативним для виявлення переважно вертеброгенних радикуломієлопатій.

4. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В. Н. Штока, И. С. Левина. — М.: МИА, 2006. — С. 400—457.
5. Уліс Н. Е. Нейроортопедія / За ред. Г. В. Гайка. — К.: Медицина, 2014. — С. 286—302.
6. Чеботарева Л. Л., Третьякова А. И. Оценка информативности нейрофизиологических методов диагностики вертеброгенной шейной миелопатии // Укр. неврол. журн. — 2015. — № 2. — С. 7—13.
7. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А. И. Беловой, О. И. Щепетовой. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.

8. Aminoff M.J., Eisen A. Somatosensory evoked potentials // Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology / Ed. by M. J. Aminoff. — 6-th. ed. — Philadelphia: Elsevier Inc., 2012. — P. 581—601.
9. Rao R. D., Currier B. L., Albert T.J. et al. Degenerative cervical spondylosis: clinical syndromes, pathogenesis and management // J. Bone Joint Surg. — 2007. — Vol. 89, N 6. — P. 1360—1378.
10. Vitzthum H.-E., Dalitz K. Analysis of five specific scores for cervical spondylogenic myelopathy // Eur. Spine J. — 2007. — Vol. 16. — P. 2096—2103.

З. І. ЗАВОДНОВА, М. Г. МАТЮШКО

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

Клинические подходы к трактовке результатов исследования вертеброгенной миелопатии на разных уровнях спинного мозга

Цель — изучить особенности клинического течения вертеброгенной миелопатии (ВМ) в зависимости от уровня поражения спинного мозга и определить информативность электронейромиографии для исследования этой патологии.

Материалы и методы. В исследование включили 54 больных ВМ (35 (64,8 %) мужчин и 19 (35,2 %) женщин). Пациентов распределили на группы в зависимости от уровня поражения спинного мозга: шейный отдел — 20 (37,0%) лиц, грудной — 12 (22,2%), поясничный — 18 (33,4%), с одновременным поражением шейного и грудного отделов — 4 (7,4%). Всем больным проведено клиническое обследование, в том числе магнитно-резонансную томографию спинного мозга и позвоночника, электронейромиографию и т. д.

Результаты. У 50 пациентов диагностирована дискогенная миелопатия, у 4 — дискогенная радикуломиелопатия. Выявлена выраженная боль при поражении двух отделов одновременно и поясничного отдела спинного мозга, умеренно выраженная — в грудном, что подтверждено оценкой по шкале JOA ($p < 0,05$). Лечение было эффективным при ВМ в шейном отделе: 43,7 % больных отметили улучшение ($p < 0,05$). Метод электронейромиографии можно рекомендовать для диагностики вертеброгенных радикуломиелопатий.

Выводы. На основании клинико-инструментальных исследований, проведенных у больных с ВМ на разных уровнях спинного мозга, выявлено, что чаще поражаются поясничный и шейный отделы спинного мозга. В этих отделах отмечен выраженный болевой синдром. Консервативное лечение ВМ нельзя признать эффективным, поскольку 18,3 % пациентов с поражением поясничного отдела спинного мозга и 25,5 % с одновременным поражением двух отделов выписаны без изменений.

Ключевые слова: вертеброгенная миелопатия, уровни поражения спинного мозга, клинические проявления, электронейромиография.

Z. I. ZAVODNOVA, M. G. MATIUSHKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical approaches to interpretation of research results vertebrogenic myelopathy at different levels of the spinal cord

Objective — to study the features of the clinical course of vertebrogenic myelopathy (VM) depending on the level of spinal cord injury and to determine the most informative method of studying this pathology.

Methods and subjects. The study involved 54 patients with VM: 35 (64.8 %) men, 19 (35.2 %) women. Patients are divided into groups depending on the level of the spinal cord lesion: cervical segment — 20 patients (44.4%), thoracic — 12 patients (22.2%), lumbar — 18 (33.4%). All patients underwent a complete clinical examination, including MRI of the spinal cord, electroneuromyography (ENMG), etc.

Results. Discogenic myelopathy was diagnosed in 50 patients, 4 patients had discogenic radiculomyelopathy. The pain severity was pronounced in the lesion of two parts simultaneously in the lumbar spinal cord, moderately pronounced was in the chest, which is confirmed by the scale JOA ($p < 0.05$). The treatment was effective for VM in the cervical section: 43.7 % of the patients noted improvement ($p < 0.05$). The use of the ENMG method in the diagnosis of VM could be recommended as an opportunity to confirm the diagnosis.

Conclusions. Based on clinical and instrumental studies conducted in patients with VM at different levels of the spinal cord, it is revealed that the lumbar and cervical spinal cord are more often affected. In the same departments more pronounced pain syndrome is observed. Conservative treatment of VM is currently not effective, as 18.3 % of patients with lumbar spine and 25.5 % — with simultaneous lesion of the two departments were discharged unchanged.

Key words: vertebrogenic myelopathy, levels of spinal cord lesion, clinical manifestations, electroneuromyography.

V Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України

Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики (16—17 березня 2017 року, Харків)

У м. Харкові 16—17 березня 2017 р. проходив V Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики». На форумі традиційно обговорювали основні науково-практичні напрями розвитку в неврології, психіатрії та наркології, було проведено сателітні симпозиуми різних фірм.

Конгрес розпочав свою роботу з пленарного засідання. Привітав учасників форуму директор ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», президент науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, д-р мед. наук, проф. П. В. Волошин.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «неврологія», д-р мед. наук, проф. Т. С. Міщенко ознайомила присутніх зі станом неврологічної служби в Україні. На неврологічні захворювання страждають 85,9% осіб працездатного віку. В структурі захворювань переважають цереброваскулярні хвороби, а саме ішемічні інсульти, які мають тенденцію до «постарінання», що пов'язано зі збільшенням віку населення. Відзначено позитивну тенденцію до зменшення смертності на мозковий інсульт — з 91,3 випадку на 100 тис. населення у 2007 р. до 78,9 випадку у 2015 р. Важливим досягненням є збільшення кількості проведених процедур тромболітичної терапії при ішемічному інсульті — із 18 у 2007 р. до 243 у 2016 р.

Під час роботи конгресу проведено секційні засідання неврологів, психіатрів та наркологів, на яких було обговорено актуальні проблеми медицини.

На секційному засіданні неврологів «Невідкладні стани в неврології» головний позаштатний невролог м. Києва, доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, канд. мед. наук М. М. Прокопів доповіла про стан надання медичної допомоги хворим на мозковий інсульт у м. Києві та висвітлила сучасні погляди на лікування ішемічного інсульту. Вона наголосила на необхідності створення спеціалізованих інсультних центрів, що дасть змогу значно поліпшити функціональні наслідки у хворих на мозковий інсульт.

Окрема секція була присвячена актуальним питанням розсіяного склерозу, який уражує переважно осіб молодого працездатного віку (16—

45 років) та швидко призводить до інвалідизації. Науковий співробітник відділення нейроінфекцій та розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» О. В. Єгоркіна ознайомила з основними положеннями Уніфікованого протоколу ведення хворих на розсіяний склероз (2016). Завідувач кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця, проф. Л. І. Соколова висвітлила питання лікування розсіяного склерозу, зокрема препарати, які змінюють перебіг розсіяного склерозу, та принципи переходу від препаратів першої лінії до другої.

На конгресі також було розглянуто питання щодо когнітивних порушень при різних захворюваннях (при артеріальній гіпертензії, у пацієнтів з черепно-мозковою травмою, після перенесених судинних порушень). Корисною для лікарів-неврологів була секція «Нейродегенеративні та аутоімунні захворювання», на якій було висвітлено сучасні підходи до лікування хвороби Паркінсона, особливості діагностики і лікування міастенії та хвороби Альцгеймера. Окрему секцію було присвячено питанням нейропатичного болю та менеджменту больового синдрому.

Аспірант кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця В. Ю. Шандюк представила стендову доповідь на тему «Особливості відновного періоду атеротромботичного та кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту залежно від стану системи фібринолізу».

На форумі працювали секції з психіатрії та наркології, на яких розглядалися клінічні аспекти стандартизації психіатричної допомоги населенню України, наркологічна допомога в Україні, тенденції розвитку та сучасні виклики.

17 березня 2017 р. було проведено нараду головних обласних спеціалістів з неврології та організаційне засідання науково-практичного товариства неврологів, психіатрів і наркологів України, на якому були затверджені зміни щодо назви і статуту товариства. На наступний термін президентом товариства переобрано проф. П. В. Волошина. Було обрано правління, до складу якого ввійшли співробітники кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця проф. Л. І. Соколова і доцент М. М. Прокопів.

Учасники V Національного конгресу прийняли резолюцію, в якій окреслено головні напрями розвитку неврології, психіатрії та наркології в Україні.

Підготувала В. Ю. Шандюк

XIX Міжнародна конференція Вікова стратегія профілактики, терапії та реабілітації в неврології (25—27 квітня 2017 року, Трускавець)

У м. Трускавці 25—27 квітня 2017 р. проходила XIX Міжнародна конференція на тему «Вікова стратегія профілактики, терапії та реабілітації в неврології». Конференція проводиться щорічно і збирає вітчизняних та зарубіжних фахівців у галузі неврології.

Цьогоріч у фаховому заході взяли участь понад 800 провідних науковців і практичних лікарів з усіх областей України, а також з Білорусі, Казахстану та Росії. Організаторами конференції виступили Міністерство охорони здоров'я України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Асоціація кардіоневрологів України, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Програма конференції передбачала усні та стендові доповіді, присвячені актуальним питанням судинної патології нервової системи, розсіяного склерозу, захворювань периферичної нервової системи, травматичним ураженням нервової системи, проблемам когнітивних та психоемоційних порушень у неврології.

Проф. С. М. Кузнєцова доповіла про можливість нового напрямку в нейрореабілітації — транскраніальної мікрополяризації (ТКМП). В основі методу лежить дія слабого постійного струму (до 0,1 мА) із використанням електродів малої площі (100—600 мм²), розміщених над відповідними кірковими проекціями головного мозку. Напрямок кортикальної збудливості вимірюють залежно від полярності активного електрода. Показання до застосування ТКМП — гострі судинні вогнищеві ураження головного мозку, геморагічні інсульти, які не супроводжуються прогресивною дислокацією стовбура головного мозку, хвороба Паркінсона, епісіндром, розсіяний склероз, наслідки травм головного мозку, вегетативний стан, порушення пам'яті та уваги.

Проф. Л. А. Дзяк висвітлила сучасний стан проблеми геморагічного інсульту та відзначила, що згідно із сучасними даними найсильнішим і незалежним предиктором смертності та клінічного наслідку внутрішньомозкового крововиливу є ріст гематоми. Збільшення об'єму внутрішньомозкової гематоми у перші 3 год відзначають у 30 % пацієнтів. Незалежним чинником поширення внутрішньомозкової гематоми і, відповідно, несприятли-

вого наслідку геморагічного інсульту є так званий spottsign (симптом плями) — комп'ютерно-томографічне-ангіографічне моно- або мультифокальне вогнище накопичення контрастної речовини в ділянці гематоми. Описані зміни вказують на зону кровотечі, яка триває; їх немає на сканах до введення контрастної речовини та у разі зупинки кровотечі.

Проф. Т. С. Міщенко у доповіді, присвяченій захворюванням малих судин, відзначила, що патологія малих судин спричиняє 50 % випадків інсультів. Причинами хвороб малих судин є похилий вік, синдром CADASIL, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, церебральна амілоїдна ангіопатія, запалення та імунна патологія, пострадіаційна ангіопатія. Нейрорадіологічний маркер захворювання малих судин — патологія білої речовини головного мозку (зокрема гіперінтенсивність білої речовини, лакуни, мікрокрововиливи). Хвороби малих судин належать до патологічних станів, які клінічно виявляються дисциркуляторною енцефалопатією. Вважають, що хвороби малих судин — часта причина судинної деменції.

Метаболічні аспекти в інтенсивній терапії критичних станів у неврології висвітлила проф. Ю. В. Волкова. D-фруктозо-1,6-дифосфат — проміжний продукт окиснення вуглеводів, попередник АТФ. Збільшення кількості АТФ спричиняє пришвидшення відновлення енергетичних ресурсів організму. Введений ззовні D-фруктозо-1,6-дифосфат чинить потужний органопротекторний вплив при різних патологічних станах, спричинених дефіцитом кисню. Основний механізм дії екзогенного D-фруктозо-1,6-дифосфату пов'язаний із субстратною активацією фосфофруктокінази, піруваткінази та лактаткінази і збільшенням внутрішньоклітинного високоенергетичного фосфатного пулу. D-фруктозо-1,6-дифосфат виявляє значну протекторну активність у разі геморагічного та травматичного шоку, сприяє успішній реанімації. Також ця сполука має виражений захисний вплив на тканину головного мозку, знижуючи наслідки гіпоксичного стресу. Доповідач зазначила, що препарат D-фруктозо-1,6-дифосфату («Езафосфіна») показаний до клінічного застосування в складі комплексної терапії гострого інфаркту міокарда, абстинентного синдрому, порушення периферич-

ного кровообігу за ішемічним типом, а також для корекції гіпофосфатемії.

До проблеми гіпофосфатемії у пацієнтів відділень інтенсивної терапії привернув увагу учасників конференції О. А. Галушко. Гіпофосфатемія — частий синдром при інфаркті міокарда, інсульті, кетоацидотичній комі, повному парентеральному харчуванні, опіковій хворобі, сепсисі, крововтраті, синдромі поліорганної недостатності, респіраторному алкалозі. Окрім того, гіпофосфатемію провокує низка рутинних медичних процедур, зокрема інфузії глюкози, інсуліну, розчинів калію, гемотрансфузії, використання симпатоміметиків/катехоламінів, штучна вентиляція легень, застосування діуретиків. До симптомів гіпофосфатемії належать дисфункція дихальних м'язів (гостра дихальна недостатність, утруднення при відлученні від штучної вентиляції легень), зменшення скоротливої здатності міокарда (гостра серцева недостатність, збільшення потреби в інотропній підтримці), аритмії (шлуночкова і надшлуночкова тахікардія, екстрасистолія), інсулінорезистентність, слабкість скелетних м'язів, рабдоміоліз, полінейропатія, зміни психічного статусу, епілептичні напади, енцефалопатія, центральний мієліноліз моста. Для корекції гіпофосфатемії використовують фруктозо-1,6-дифосфат («Езафосфіну») у дозі 70—160 мг/кг маси тіла. Дозу препарату визначають залежно від ступеня гіпофосфатемії. Доповідач навів дані літератури, які свідчать про позитивні ефекти введення фосфатів у пацієнтів з інсультом: забезпечення адекватної оксигенації клітин мозку, збільшення перфузії ішемізованих тканин, зменшення ексайтотоксичності, обмеження зони некрозу, спричиненого ішемією.

У роботі конференції взяли участь співробітники кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Проф. Л. І. Соколова висвітлила тему «Клініко-патогенетичні ас-



Організатори та учасники конференції

пекти, діагностика і лікування розсіяного склерозу». З доповідями на теми «Гостра та хронічна демієлінізувальна поліневропатія, диференційна діагностика і труднощі терапії» та «Особливості ведення хворих на розсіяний склероз з когнітивними і психоемоційними розладами» виступила проф. О. А. М'яловицька (остання доповідь у співавторстві з аспіранткою кафедри Ю. В. Хижняк). Доцент кафедри неврології М. М. Прокопів та асистент кафедри С. В. Рогоза представили доповідь на тему «Коморбідність і фактори ризику мозкового інсульту в м. Києві за результатами прагматичного спостереження».

Під час роботи конференції проведено дискусії, майстер-класи, обмін досвідом із колегами, зустрічі з представниками фармацевтичних компаній. Участь у конференції сприяла поліпшенню діалогу практиків охорони здоров'я для вироблення конструктивних ідей та розвитку галузі охорони здоров'я.

Підготувала С. В. Рогоза

Третя конференція Європейської інсультної організації (16—18 травня 2017 року, Прага, Чехія)

Третя конференція Європейської інсультної організації (ESO), яка проходила 16—18 травня 2017 р. у м. Празі, об'єднала понад 4200 учасників із 100 країн. Напередодні відкриття конференції представники 25 країн Східної Європи зібралися, щоб обговорити результати впровадження програми ESO-EAST. Уперше були представлені та порівняні дані реєстру якості надання допомоги при інсульті RES-Q (Registry of Stroke Care Quality).

На першому пленарному засіданні конференції були презентовані результати шести клінічних досліджень, у чотирьох з яких отримано позитивні результати. Вперше було продемонстровано (дослідження CLOSE та Gore-REDUCE), що закриття відкритого овального вікна дає змогу зменшити ризик повторних інфарктів головного мозку в пацієнтів з інсультом невстановленої етіології. У дослідженні Gore-REDUCE показано зниження на 77 % кількості повторних інсультів та зменшення на 49 % кількості нових «німих» інфарктів головного мозку на магнітно-резонансній томограмі при закритті відкритого овального вікна міжпередсердними оклюдерами GORE, HELEX і CARDIOFORM. Ефективного закриття відкритого овального вікна було досягнуто у 94,5 % пацієнтів. Виявлено незначне підвищення ризику появи фібриляції передсердь при виконанні цієї процедури (6,6 % проти 0,4 %, $p < 0,001$). Проф. Jean-Louis Mas оприлюднив результати дослідження CLOSE. У цьому дослідженні встановлено 5-річне абсолютне зниження ризику повторного інсульту в 4,9 % пацієнтів, яким проведено кризькатетерне закриття відкритого овального вікна, і незначне підвищення ризику розвитку фібриляції передсердь під час виконання цієї процедури. При використанні у пацієнтів не хірургічної, а медикаментозної терапії антикоагулянтами або антиагрегантами ризик повторного інсульту не був суттєвим. Пацієнти, залучені в обидва дослідження, були ретельно відібрані. У них було заперечено іншу кардіальну та судинну патологію, яка могла бути причиною розвитку інсульту. У дослідженні CLOSE були відібрані пацієнти з вираженим право-лівопередсердним шунтом (понад 30 мікробульбашок у лівому передсерді протягом трьох серцевих циклів після контрастування правих відділів серця у стані спокою чи під час проведення провокаційних маневрів при трансторакальній або трансезофагеальній ехокардіографії) чи з передсердною септальною (передньою)

аневризмою. В дослідження Gore-REDUCE були залучені пацієнти з різним об'ємом шунта (у 80 % — помірного або значного ступеня вираження). Отримані дані можуть значно змінити клінічну практику для багатьох пацієнтів з невизначеною етіологією інсульту, які раніше були позбавлені специфічних лікувальних підходів.

У дослідженні DAWN (Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) отримано дані про те, що механічна тромбектомія із застосуванням стент-ретривера Trevo ефективна в пацієнтів, госпіталізованих у терміни від 6 до 24 год від появи перших симптомів інсульту, або для лікування інсульту, симптоми якого розвинулися під час сну. Дослідження було закінчено достроково після досягнення поставлених цілей. У дослідженні залучили 200 хворих з оклюзією магістральних церебральних судин. Середня тривалість періоду від появи первинних симптомів становила 13 год. Усім пацієнтам проведено комп'ютерну томографію головного мозку в перфузійному режимі або магнітно-резонансну томографію в дифузійно-зваженому режимі. Критерії залучення варіювали залежно від віку. Так, для пацієнтів віком понад 80 років об'єм інфарктного ядра мав становити 0—21 мл, тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ≥ 10 балів, для хворих віком менше 80 років — відповідно 0—31 мл та ≥ 10 балів або 31—51 мл і ≥ 20 балів. Установлено, що у пацієнтів, яким проводили механічну тромбектомію, на 73 % зменшилася залежність у повсякденній активності. Кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати, щоб досягти функціональної незалежності на 90-ту добу, становила 2,8. Тромбектомія поліпшувала сприятливий функціональний наслідок пацієнтів на 35 % (0—2 бали за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) досягнуто у 48,6 % пацієнтів, котрим проводили оперативне втручання, порівняно з 13,1 % осіб, які отримували медикаментозну терапію). Залишається актуальним підхід — що раніше розпочато терапію пацієнтів, то кращим буде клінічний наслідок. Отримані результати вплинуть на проведення наступних клінічних досліджень. Так, проф. Yvo Roos та група дослідників з Амстердама (Нідерланди) планують проведення дослідження MR CLEAN LATE, в яке відбиратимуть пацієнтів для тромбектомії з урахуванням

даних КТ-ангіографії, зокрема з візуалізацією колатерального кровопостачання.

Проф. Sun U Kwon та проф. Eun-Jae Lee з Кореї презентували результати дослідження PICASSO (Prevention of Cardiovascular Events in iSchemic Stroke Patients with High Risk of Cerebral Risk of Cerebral Hemorrhage). Установлено, що застосування пробуколу (препарату з антиоксидантними та ліпідознижувальними властивостями) значно зменшує ризик повторних кардіоваскулярних подій серед пацієнтів з ішемічним інсультом та високим ризиком розвитку геморагічного інсульту (геморагічний крововилив або множинні дрібні крововиливи в анамнезі). Пробукол — це препарат, який володіє плейотропною дією. Окрім зниження біосинтезу та всмоктування холестерину, препарат зменшує запалення, запобігає ендотеліальній дисфункції та руйнуванню гематоенцефалічного бар'єру. Застосування пробуколу (по 250 мг двічі на добу) в лікуванні пацієнтів з атеротромботичним ішемічним інсультом протягом 21 міс спостереження сприяло суттєвому зниженню частоти повторних інсультів, інфаркту міокарда або кардіоваскулярної смерті (відносний ризик — 0,69; 95 % довірчий інтервал — 0,50—0,97; $p = 0,031$) порівняно з групою контролю, яка отримувала стандартну терапію. Не виявлено статистично значущої різниці щодо розвитку геморагічних інсультів між групами пацієнтів. Представлені результати є цікавими та обнадійливими, але необхідно провести додаткові дослідження в різних популяціях, які б дали змогу уточнити механізм дії препарату та зрозуміти, чим зумовлена відмінність у клінічних наслідках — безпосередньою дією лікарського засобу чи інтенсивнішим зниженням рівня холестерину та ліпопротеїнів низької густини у цих пацієнтів.

Nicola Logallo з Норвегії оприлюднив результати порівняння застосування тенектеплази (0,4 мг/кг маси тіла) при проведенні внутрішньовенного тромболізу в пацієнтів з ішемічним інсультом (дослідження NOR-TEST) і альтеплази, яка володіє доведеною дією. В дослідження не залучали хворих з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень та хворих, у яких бал за МШР до інсульту був ≥ 3 . Установлено відсутність статистично значущої різниці між групами щодо функціональної неспроможності протягом 3 міс спостереження та частоти симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів. N. Logallo зазначив, що тенектеплаза має декілька фармакологічних переваг над альтеплазою: вища специфічність до фібрину, триваліша дія, може бути призначена як єдина ін'єкція у вигляді болюсу.

Застосування ранньої інтенсивної когнітивної лінгвістичної терапії протягом 4 тиж після інсульту (дослідження RATS-3 (Rotterdam Aphasia Therapy



Делегати країн-учасниць програми ESO-EAST

Study-3)) не продемонструвало статистично значущої ефективності в реабілітації пацієнтів з афатичними розладами.

Проф. Jonathan Coutinho (Амстердам, Нідерланди) представив у своїй доповіді перші результати невеликого дослідження TO-ACT (Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis), присвяченого лікуванню 63 пацієнтів з тяжким церебральним венозним тромбозом. Пацієнти були рандомізовані в групи ендovasкулярного лікування з проведенням тромболізу та/або механічної тромбектомії або застосування лише пероральних антикоагулянтів. Вивчали клінічний наслідок за МШР через рік після розвитку симптомів. Дослідження не продемонструвало переконливої користі від застосування ендovasкулярних методів лікування.

Проф. Valery Feigin (Нова Зеландія) навів цікаві дані про те, що забруднення повітря є новим провідним чинником ризику розвитку інсульту (17 % від усіх чинників ризику розвитку інсульту; у країнах, які розвиваються, частка цього чинника ризику дорівнює 30 %).

Секційні засідання були присвячені патології церебральних дрібних судин, особливостям чинників ризику ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку, гендерним відмінностям клінічних виявів інфаркту мозку, обговоренню останніх рекомендацій Європейської інсультної організації щодо лікування післяінсультних судом та епілепсії, профілактиці венозних тромбоемболій у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Під час конференції було започатковано співробітництво між Європейською інсультною організацією та Європейським інсультним альянсом (ESO-SAFE), що дасть змогу об'єднати зусилля у боротьбі з інсультом в Європі.

Наступна конференція Європейської інсультної організації відбудеться 16—18 травня 2018 р. у м. Гетеборг (Швеція).

Підготувала К. В. Антоненко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Кафедра неврології
Академія практикуючих неврологів
Медіамед

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ
(12—13 жовтня 2017 року, Київ)**

До участі у конференції запрошуються практикуючі лікарі-неврологи і нейрохірурги, наукові співробітники та лікарі інших спеціальностей.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ПИТАНЬ НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Предиктори, патогенез, клініка, діагностика та лікування інсульту
- Когнітивні та психоемоційні порушення у неврології
- Сучасні підходи до діагностики та лікування розсіяного склерозу
- Захворювання периферичної нервової системи
- Нейродегенеративні захворювання: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера
- Епілепсія та неепілептичні пароксизмальні стани у неврології
- Фармакотерапія у неврології
- Якість життя та реабілітація пацієнтів із захворюваннями нервової системи

Місце проведення:

м. Київ, вул. Володимирська, 55 (Велика конференц-зала Національної академії наук України).

Подати заявки на участь у конференції та подати тези можна на сайті www.neurology.org.ua.

Заявку на участь у конференції у формі доповіді (усної або стендової) подавати до 10.09.2017 р., тези — до 15.07.2017 р. Подання тез не є заявкою на виступ з доповіддю.

Реєстрація: на місці.

Адреса оргкомітету

01601, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 17,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра неврології

E-mail: apn.neuro@gmail.com

Відповідальний секретар конференції: **Довбонос Тетяна Анатоліївна**

Тел. 091-902-61-08, 095-779-56-72, факс (44) 224-58-61

ВИМОГИ ДО ТЕЗ

Тези публікуються українською або російською мовами. Текст приймається в текстовому редакторі (MS Word версія Word 97 вище) лише електронною поштою з обов'язково вкладеним файлом. *Параметри сторінки:* всі поля по 2 см, формат стор. А4 (210 × 297 мм), орієнтація книжкова. *Шрифт* — Times New Roman, кегль 12, звичайний, міжрядковий інтервал — півтора, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають за допомогою команд «Вставка/Символ».

У заголовках слід уникати скорочень та аббревіатур. У тексті тез наводять власні дані без таблиць і малюнків. Назви лікарських засобів пишуться з маленької літери з використанням міжнародної генеричної назви.

Кожні тези потрібно оформити як окремий файл. Назву файла з публікацією оформлюють за такими правилами: прізвище та ініціали першого автора, порядковий номер роботи (якщо їх декілька). Наприклад, Петренко О. О.1.

Обсяг тез — до 1,5 сторінки.

Структура тез

- Контактна (відповідальна) особа (ПІБ, контактний телефон, адреса електронної пошти)
- Назва роботи, ПІБ авторів, установа, місто
- Мета роботи (коротко формулюється мета дослідження)
- Методи (вказують об'єкт дослідження, основні методи та засоби досягнення мети дослідження)
- Результати (подають результати дослідження, підтверджені узагальненими фактичними даними)
- Висновки (висновки та рекомендації формулюють відповідно до мети дослідження, використаних методів і отриманих результатів)

Разом з публікацією слід надіслати скановану копію квитанції про сплату.

Після отримання тез оргкомітет вишле підтвердження про їх отримання. Вартість однієї публікації — 150 грн.

Оплата проводиться шляхом перерахування коштів у будь-якій фінансовій установі за такими реквізитами:

р/р № 26006561814200 у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005.

Одержувач платежу: Громадська організація «Академія Практикуючих Неврологів», ЄДРПОУ 38674902.

У графі «Мета переказу грошей» слід вказати: Благодійний внесок.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітній носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути вставлені в текст;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів або словосполучень) **трьома мовами**: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше ніж два або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє), розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті, поданий на наступній сторінці;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики, за винятком вступу. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. 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.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на звороті мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF або JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких розміщено статтю.

УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukr) або (Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Зразок оформлення подано на наступній сторінці. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/free-plagiarism-checker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

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, journals@vitapol.com.ua.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському неврологічному журналі»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

(М.П. наукової установи, що засвідчує підпис Ліцензіара)

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Фуркало С. Н., Хасянова І. В., Власенко Е. А., Гиндич П. А., Кондратюк В. А. Особенности имплантации биорезорбирующих коронарных стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Возможности клинического применения оптической когерентной томографии для оптимизации результатов // Серце і судини. — 2016. — № 2. — С. 30—37.

Furkalo SM, Khasyanova IV, Vlasenko OA, Gindich PA, Kondratyuk VA. Bioresorbable coronary stent implantation in patients with coronary artery disease. Clinical applications of optical coherence tomography for optimization of results (Rus). Serce i sudyny [Heart and vessels] (Ukr). 2016;2:30-37.

Амосова К. М. Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференційної діагностики. Частина I // Серце і судини. — 2016. — № 2. — С. 7—20.

Amosova KM. Cardiomyopathies: modern view on the issues of classification, etiology, diagnosis and differential diagnosis. Part I (Ukr). Serce i sudyny [Heart and vessels] (Ukr). 2016;2:7-20.

Книжка

Мішалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холецистити. — К.: Віт-А-Пол, 2003. — 92 с.

Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen' kal'kul'oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] (Ukr). Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.