

ISSN 1998-4235 (Print)  
ISSN 2522-1183 (Online)

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

# Український неврологічний журнал

№ 3 (44)  
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](http://www.ukrneuroj.com.ua)

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

Т. М. Черенко (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. S. 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. Кузнєцов (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 № 1ВР від 07.09.2017 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. 9,3

Замовлення № 0317N

Наклад – 1500 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 19.09.2017 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

**5 Показання к применению  $\beta$ -интерферонов человека в клинической практике**

Д. В. МАЛЬЦЕВ, Л. И. СОКОЛОВА, В. Г. КОЛЕРОВА

*Indications for application of human  $\beta$ -interferon in clinical practice  
D. V. MALTSEV, L. I. SOKOLOVA, V. G. KOLEROVA*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**23 Прогнозування функціонального наслідку раннього відновного періоду мозкового півкульного ішемічного інсульту за рівнем нейронспецифічної енолази в сироватці крові**

С. О. МЄДВЕДЬКОВА

*Prediction of functional output in early recovery period of cerebral hemispheric ischemic stroke based on the determining of serum level of neuron specific enolase  
S. O. MEDVEDKOVA***27 Коморбідність мозкового інсульту за результатами прагматичного спостереження у м. Києві**М. М. ПРОКОПІВ, С. В. РОГОЗА, Л. М. ТРЕПЕТ,  
Л. О. ВАКУЛЕНКО, С. Р. ПЕЛЕШОК, Ю. Д. КАРНАУХ,  
Г. М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА, М. Л. ЦАРЮК*Comorbidity of cerebral stroke based on pragmatic observation in Kyiv  
M. M. PROKOPIV, S. V. ROHOZA, L. M. TREPET,  
L. O. VAKULENKO, S. R. PELESHOK, Yu. D. KARNAUKH,  
H. M. LITOVALTSEVA, M. L. TSARIUK***33 Прогностична оцінка розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку**

О. А. МЯЛОВИЦЬКА, Ю. В. ХИЖНЯК

*Prognostic assessment of cognitive and emotional impairments according to demyelization lesions location in patients with multiple sclerosis  
O. M. MIALOVYTSKA, Yu. V. KHYZHNIUK***38 Вплив комплексної терапії з використанням мікрополяризації на електроенцефалографічні показники у дітей, хворих на симптоматичну епілепсію**

К. В. ЯЦЕНКО

*Influence of complex treatment using transcranial direct current stimulation on the electroencephalographic parameters in children with symptomatic epilepsy  
K. V. YATSENKO*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 43 Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової функції паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань**

В. І. ЦИМБАЛІУК, В. В. МЕДВЕДЕВ, Ю. Ю. СЕНЧИК, Н. Г. ДРАГУНЦОВА

*Comparative analysis of the rat's paretic limb motor function level after spinal cord injury and restorative neuroengineering interventions*  
V. I. TSYMBALIUK, V. V. MEDVEDIEV, Yu. Yu. SENCHYK, N. G. DRAGUNTSOVA

- 51 Ефективність використання зеленого флуоресцентного білка як маркера для ідентифікації трансплантованих нейральних прогеніторних клітин у нервовій тканині мишей**

О. М. ЦУПИКОВ, В. М. КИРИК, К. В. ЯЦЕНКО, Г. М. БУТЕНКО, Г. Г. СКИБО

*The efficiency of using green fluorescent protein as a marker for the identification of transplanted neural progenitor cells in mice nervous tissue*  
O. M. TSUPYKOV, V. M. KYRYK, K. V. YATSENKO, G. M. BUTENKO, G. G. SKIBO

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 58 Тести з неврології**

ПІДГОТУВАЛИ В. А. ГРИБ, В. С. БОТЄВ

---

- 62 МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» (КИЇВ, 12—13 ЖОВТНЯ 2017 РОКУ)**

*Scientific and practical conference papers*  
*«Current issues of diagnostics and treatment of nervous system»*  
*(Kyiv, 12—13 October, 2017)*

---

- 79 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Л. И. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, В. Г. КОЛЕРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>5-я клиническая больница г. Киева

## Показания к применению $\beta$ -интерферонов человека в клинической практике

Препараты  $\beta$ -интерферона человека — высокоэффективные иммунотерапевтические агенты с плейотропными биологическими и мультимодальными терапевтическими эффектами. Благодаря иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным воздействиям  $\beta$ -интерфероны заняли важное место в лечении рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза у людей. В неврологии в рамках персонализированной медицины эти иммунотерапевтические агенты можно использовать также при аутоиммунных поражениях периферической нервной системы, некоторых тяжелых вирусных нейроинфекциях, энцефалите Расмуссена, болезни Альцгеймера и злокачественных новообразованиях головного мозга. Среди экстрацеребральных показаний к применению  $\beta$ -интерферонов следует выделить клеточные иммунодефициты, вирусные инфекции, в частности папилломатоз и герпесвирусные поражения, цирроз печени, злокачественные опухоли, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, аутоиммунный увеит, респираторный дистресс-синдром, кардиомиопатии, а также тромбоцитопению у больных с онкологической патологией и у инфицированных вирусными инфекциями пациентов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз,  $\beta$ -интерферон, иммунотерапия.

**Б**ета-интерфероны — полифункциональные до-иммунные цитокины, продуцируемые фибробластами в позднюю фазу воспаления [1]. Относятся к I классу интерферонов человека (рис. 1). Известны два  $\beta$ -интерферона человека с похожими биологическими свойствами. Эти биологические агенты оказывают противовоспалительное, противовирусное, иммуномодулирующее, противотромботическое и антитуморозное действие, что определяет направления их применения в медицине. Клинические и биологические эффекты во многом совпадают с таковыми  $\alpha$ -интерферонов, поскольку они используют общий рецепторный аппарат и внутриклеточные молекулярные каскады, однако у  $\beta$ -интерферонов более выражены противовоспалительное воздействие, способность снижать проницаемость тканей, в том числе гематоэнцефалического барьера, и нейротропность, обусловленная липофильностью молекулы. В эквивалентных дозах эти иммунобиологические агенты не уступают  $\alpha$ -ин-

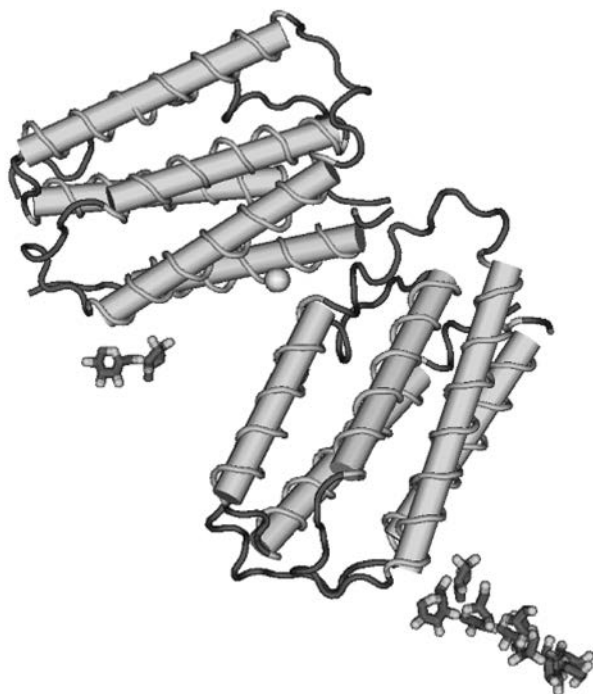


Рис. 1. Структура молекулы  $\beta$ -интерферона человека

© Д. В. Мальцев, Л. И. Соколова, В. Г. Колерова, 2017

терферонам по противовирусному действию, но имеют меньшую доказательную базу и более высокую цену.  $\beta$ -Интерфероны оказывают более слабое иммуномодулирующее влияние по сравнению с  $\gamma$ -интерфероном, заключающееся преимущественно в потенцировании клеточного звена иммунитета [45]. Однако нейротропность, выраженные противовоспалительные свойства и способность влиять на интенсивность аутоиммунной реакции обеспечили успех  $\beta$ -интерферонов при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе. Согласно современной доказательной базе терапевтический потенциал у этих иммунотерапевтических средств гораздо больше и включает ряд дополнительных показаний к клиническому применению.

Различают препараты естественных (природных) и рекомбинантных  $\beta$ -интерферонов человека. К последним относятся интерфероны  $\beta$ -1a и  $\beta$ -1b, которые имеют сходные показания к клиническому применению, но несколько отличаются по иммуномодулирующим свойствам и клиническим эффектам. По длительности действия различают препараты  $\beta$ -интерферонов короткого действия, терапевтический эффект которых сохраняется на протяжении 48—72 ч, и пегилированные биосимиляры с пролонгированным эффектом, требующие более редкого введения — 1 раз в неделю или в две недели.  $\beta$ -Интерфероны можно назначать в виде монотерапии как при рассеянном склерозе или в виде комбинированного лечения с химиопрепаратами или другими иммунотерапевтическими агентами, что чаще всего имеет место в инфектологии и онкологии. Выделяют местную, или топическую, иммуноте-

рапию  $\beta$ -интерферонами в виде кремов, мазей, капель или внутриочаговых инъекций (например, при лечении кондилом) и системную иммунотерапию, при которой препараты вводят подкожно (п/к), внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в) или внутриартериально [114]. Допускается также интратекальное применение препаратов [132]. Из-за липофильности  $\beta$ -интерфероны более удобны для местного использования, чем  $\alpha$ -интерфероны.

Ниже приведен анализ результатов ключевых исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения препаратов  $\beta$ -интерферонов человека в медицинской практике с акцентом на широкий терапевтический потенциал этих иммунотерапевтических агентов как в неврологии, так и в других отраслях медицины.

### Показания к клиническому применению

#### Лечение иммунодефицитов

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о разностороннем влиянии  $\beta$ -интерферонов на иммунную систему человека. Эти иммунотерапевтические агенты одновременно усиливают одни и ослабляют другие звенья иммунитета, оказывая выраженный иммуномодулирующий эффект (рис. 2): потенцирование выработки интерлейкинов (IL)-2 и IL-10, экспрессии молекул гистосовместимости I класса (MHC I), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), рецепторов к IL-1 и TGF- $\beta$ , усиление цитотоксичности Т-лимфоцитов и активности естественных киллеров (NK), угнетение выработки IL-1 $\beta$ , фактора не-

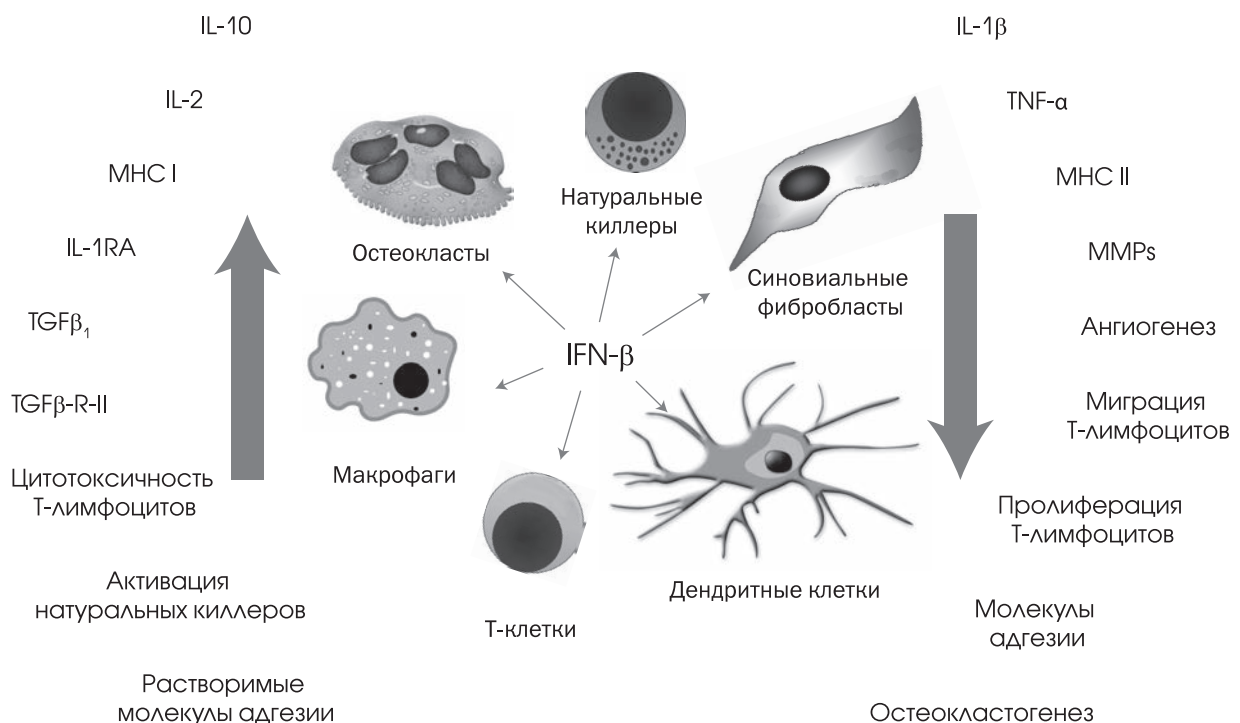


Рис. 2. Иммуномодулирующая активность  $\beta$ -интерферонов человека (пояснения в тексте)

кроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), молекул гистосовместимости II класса (MHC II), матриксных металлопротеиназ (MMPs), ослабление ангиогенеза, миграция и пролиферация Т-лимфоцитов, экспрессия адгезионных молекул и остеокластогенез [45]. Поэтому препараты  $\beta$ -интерферонов могут быть полезны при лечении клеточных иммунодефицитов, включая дефицит НК, одновременно оказывая противовирусный эффект и обеспечивая профилактику аутоиммунных осложнений.

### Рассеянный склероз

По данным многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследований препараты рекомбинантных  $\beta$ -интерферонов человека являются компонентом первой линии терапии, модифицирующей течение рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Согласно результатам клинических испытаний эффективность интерферонотерапии составляет от 40 до 60 %.

**Механизм действия.** Снижая проницаемость гематоэнцефалического барьера, угнетая выработку провоспалительных и усиливая продукцию противовоспалительных цитокинов, а также изменяя экспрессию адгезионных и ко-стимулирующих молекул на лимфоцитах и макрофагах,  $\beta$ -интерфероны уменьшают частоту и тяжесть эксцессивных аутоиммунных заболеваний. Интересно, что профиль клеточного ответа со стороны культуры лимфоцитов периферической крови при добавлении  $\beta$ -интерферона не коррелирует с ответом или резистентностью к иммунотерапии указанным иммунобиологическим агентом у пациентов с рассеянным склерозом (рис. 3) [17].

Согласно результатам исследования J. M. Kress-Bennett и соавт., рекомбинантный интерферон  $\beta$ -1а человека способствует уменьшению субпопуляции IL-23R<sup>+</sup> и увеличению субпопуляции лимфоцитов IL-12R $\beta_2$ + CD4<sup>+</sup> T, что ассоциировано с осла-

блением функции Т-хелперов 17 типа, опосредующих аутоиммунитет при рассеянном склерозе у людей (рис. 4) [66].

H. Ochi и соавт. выявили способность интерферона  $\beta$ -1b индуцировать Th2-девиацию иммунного ответа, что приводит к реципрокному ослаблению Th1-опосредованной аутоиммунной реакции, лежащей в основе рассеянного склероза [91]. Как показали S. Segal и соавт., и интерфероны  $\beta$ -1а, и  $\beta$ -1b способствуют Th2-отклонению, но при этом по-разному воздействуют на цитокиновый баланс. Если интерфероны  $\beta$ -1а достигают Th2-девиации за счет усиления продукции IL-4 и IL-10, то  $\beta$ -1b-интерферон угнетает выработку  $\gamma$ -интерферона [113].

Кроме этого, препараты  $\beta$ -интерферонов улучшают чувствительность аутореактивных Т-лимфоцитов к супрессивному воздействию CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток, как показали V. Trinschek и соавт., что является независимым механизмом иммуномодуляции при рассеянном склерозе [125].

Помимо подавления аутоиммунной реакции при интерферонотерапии имеет место устранение вирусных триггеров рассеянного склероза [2], а у пациентов с клеточными иммунодефицитами — компенсация иммунной дисфункции, опосредовавшей аутоиммунное осложнение [1, 45].

**Виды препаратов.** Препараты интерферонов  $\beta$ -1а короткого действия для п/к введения назначают в начальной дозе 22 мкг трижды в неделю в течение 1—2 мес с последующим переходом на целевую дозу 44 мкг трижды в неделю длительно. Препараты для в/м введения с удлинённым сроком действия применяют в дозе 30 мкг 1 раз в неделю. A. Minagara и соавт. в сравнительном клиническом исследовании со смешанным дизайном показали одинаковую клиническую эффективность рекомбинантных интерферонов  $\beta$ -1а для п/к и в/м введения при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе в отношении формирования накапливающих гадолиний очагов на маг-

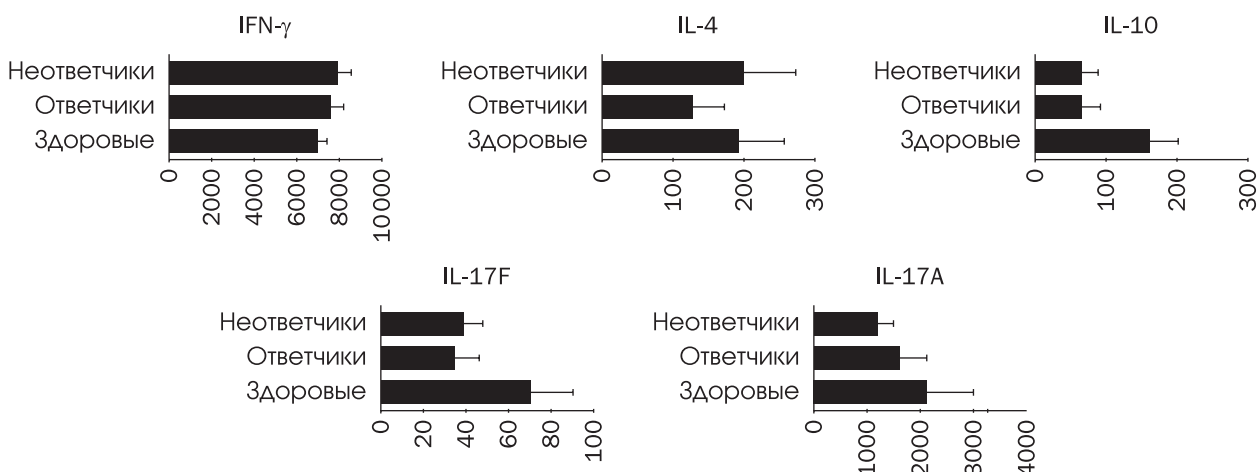
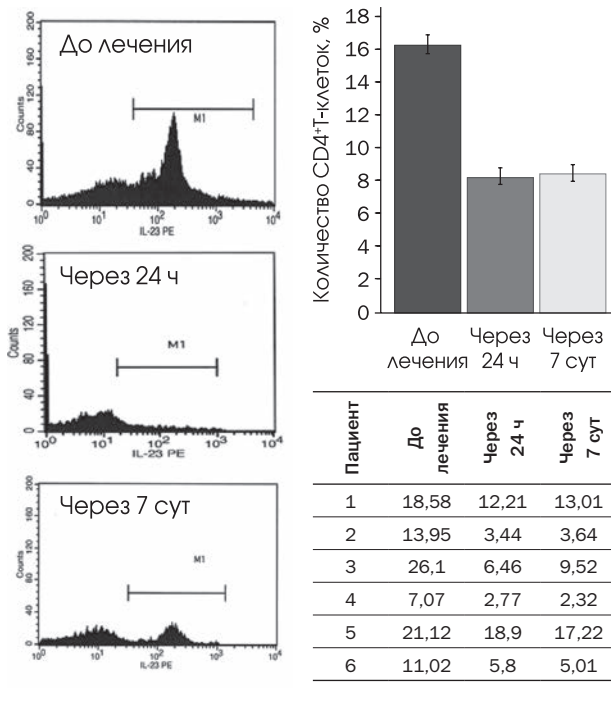


Рис. 3. Профили продукции цитокинов полиморфноядерными лейкоцитами периферической крови у ответчиков и неответчиков с рассеянным склерозом на иммунотерапию  $\beta$ -интерфероном, пг/мл [17]



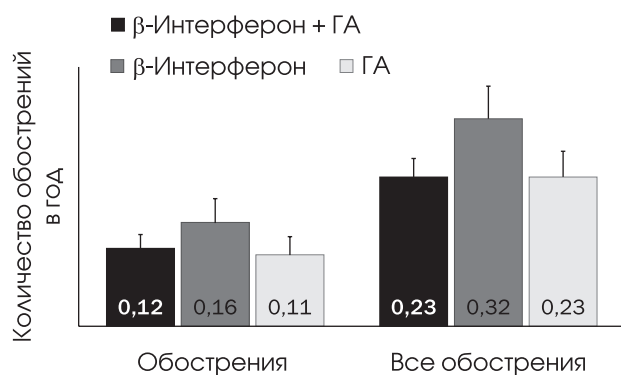
**Рис. 4.** Динамика экспрессии субъединицы IL-23R на поверхности Т-хелперов при лечении β-интерферонами пациентов с рассеянным склерозом (66)

нитно-резонансных (МР)-изображениях головного мозга, однако отличались по иммуногенности, в частности индукции формирования нейтрализующих препарат антител [78]. Х. Ни и соавт. в крупном плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании ADVANCE с участием 1512 пациентов продемонстрировали эффективность пегилированного препарата рекомбинантного интерферона β-1а в дозе 125 мкг 1 раз в 2 недели при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе [47]. Результаты сравнительного клинического исследования Р. Barbero и соавт. свидетельствуют о том, что долгосрочная иммунотерапия рекомбинантным интерфероном β-1b человека в дозе 250 мкг через день эффективнее для профилактики формирования накапливающихся гадолиний очагов на T1-взвешенных МР-изображениях, гиперинтенсивных очагов на PD/T2-взвешенных МР-снимках и гипоинтенсивных ненакапливающих контраст очагов на T1-взвешенных МР-изображениях головного мозга у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, чем рекомбинантный β-1а-интерферон в дозе 30 мкг в/м 1 раз в неделю [8].

**Комбинированная иммунотерапия.** Результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования F. D. Lublin и соавт. указывают на то, что комбинированная иммунотерапия рекомбинантным интерфероном β-1а и глатирамера ацетатом на протяжении 3 последовательных лет не приводит к дополни-

тельной выгоде по сравнению с монотерапией указанными иммунотерапевтическими агентами при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе у людей (рис. 5) [71]. Н. Kalaria и соавт. в сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании показали одинаковую клиническую эффективность нормального в/в иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг массы тела в месяц и рекомбинантного интерферона β-1а в дозе 30 мкг 1 раз в неделю на протяжении 1 года при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе у людей [57]. Однако E. W. Radue и соавт. в плацебоконтролируемом клиническом исследовании с участием 1172 пациентов установили, что добавление натализумаба к иммунотерапии рекомбинантным интерфероном β-1а человека уменьшает количество обострений и очагов на МР-изображениях головного мозга у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, не полностью отвечающих на инициальный курс монотерапии β-интерфероном [102].

**Комбинации с химиопрепаратами.** Результаты открытого клинического исследования А. Minagar и соавт. указывают на пользу от комбинации иммунотерапии рекомбинантным интерфероном β-1а человека в дозе 44 мкг трижды в неделю п/к с противовоспалительным антибиотиком доксициклином в суточной дозе 100 мкг перорально. Продемонстрировано уменьшение количества накапливающихся гадолиний очагов в белом веществе головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и улучшение оценки по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Клинические успехи коррелировали со снижением сывороточной концентрации MMP-9 и ослаблением трансэндотелиальной миграции моноцитов [77]. В открытом клиническом исследовании F. Weber соавт. выявили синергичный противовоспалительный эффект, заключающийся в индукции синтеза IL-10, у рекомбинантного интерферона β-1а человека и ингибитора фосфодиэстеразы — пен-



**Рис. 5.** Отсутствие преимущества комбинированной иммунотерапии β-интерфероном и глатирамера ацетатом (ГА) перед монотерапией этими иммунотерапевтическими агентами при рассеянном склерозе (71)

токсифиллина у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом [136].

**Коррекция побочных эффектов.** N. S. Orefice и соавт. установили, что пероральная терапия пальмитоилэтаноламидом уменьшает кожные побочные эффекты интерферона  $\beta$ -1a человека и приводит к снижению сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов во время иммунотерапии у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом [97]. R. Lanzillo и соавт. показали, что крем, содержащий витамин К, снижает выраженность местной реакции в местах инъекций при применении рекомбинантного  $\beta$ -1a-интерферона у пациентов с рассеянным склерозом [70]. M. Comabella и соавт. продемонстрировали, что препараты  $\beta$ -интерферона человека не индуцируют синтез антинейрональных или противоядерных аутоантител у пациентов с рассеянным склерозом, будучи безопасными с точки зрения аутоиммунных осложнений [23]. Как показали M. A. Matson и соавт., титрование дозы во время начального этапа иммунотерапии может уменьшить выраженность гриппоподобного синдрома при применении  $\beta$ -интерферона [76].

**Прогнозирование эффекта.** R. Zivadinov и соавт. в 3-летнем лонгитюдном клиническом исследовании с участием 47 пациентов обнаружили, что наличие высокого титра антифосфолипидных аутоантител ассоциировано с более слабым ответом на иммунотерапию рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1a человека при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе у людей [143]. Прогностически неблагоприятными факторами также являются ранняя МР-активность после назначения препарата [61], резистентность реактивированного вируса герпеса 6 типа к  $\beta$ -интерферону и экспрессия МНС 2ТА [26].

**Дополнительные преимущества.** Ухудшение качества жизни в связи с общим недомоганием часто становится камнем преткновения при ведении пациентов с рассеянным склерозом. Данные плацебоконтролируемого клинического исследования S. D. Newsome и соавт. свидетельствуют о том, что долгосрочная иммунотерапия при помощи пегилированного интерферона  $\beta$ -1a человека наряду с клиническими эффектами улучшает качество жизни пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. Когнитивный дефицит отмечается, по крайней мере, у 50% пациентов с рассеянным склерозом [87]. Результаты сравнительного контролируемого клинического исследования N. Mokhber и соавт. с участием 90 пациентов указывают на то, что рекомбинантные интерфероны  $\beta$ -1a более эффективны в лечении когнитивного снижения личности при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе, чем  $\beta$ -1b-интерферон человека [80]. R. Zivadinov и соавт. в небольшом клиническом исследовании с участием 26 пациентов показали, что годичный

курс иммунотерапии интерфероном  $\beta$ -1a для в/м введения замедляет атрофию головного мозга у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, в основном за счет сохранения нейронов серого вещества [142].

**Клинически изолированный синдром.** Необходимость в инициации иммунотерапии при клинически изолированном синдроме является предметом дискуссии в научных кругах. G. Edan и соавт. благодаря 8-летнему наблюдению за 468 участниками плацебоконтролируемого клинического исследования BENEFIT установили очевидную пользу от раннего назначения препарата интерферона  $\beta$ -1b человека в дозе 250 мкг п/к через день при клинически изолированном синдроме. У пациентов, получавших иммунотерапию, реже развивался рассеянный склероз, было меньше обострений аутоиммунной болезни, выше оценка по шкале EDSS, отмечено сохранение когнитивных функций [30]. Результаты рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования R. P. Kinkele и соавт. свидетельствуют о том, что ранняя МР-активность указывает на нечувствительность к иммунотерапии пегилированным рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1a человека в дозе 30 мкг в/м один раз в неделю у пациентов с клинически изолированным синдромом [61].

**Ретробульбарный неврит.** Ретробульбарный неврит нередко является первым проявлением рассеянного склероза. CHAMPS Study Group в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 50 пациентов продемонстрировала, что раннее назначение рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1a человека при первом эпизоде рассеянного склероза в виде ретробульбарного неврита с высоким риском прогрессирования, включая наличие субклинических очагов на МР-

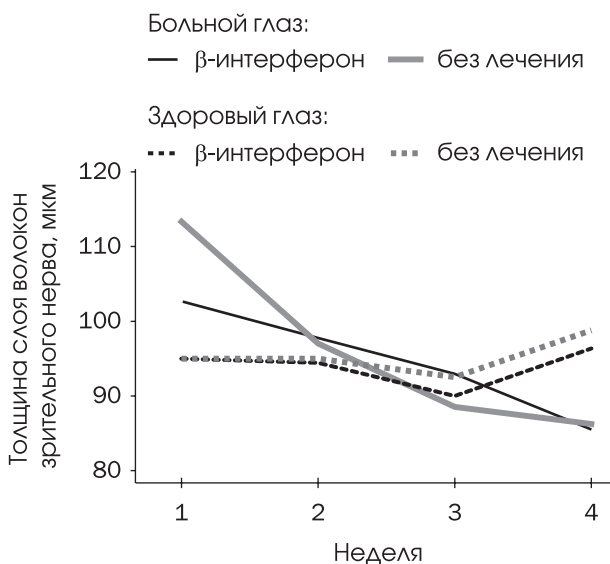


Рис. 6. Динамика истончения волокон зрительного нерва при применении  $\beta$ -интерферона (118)

снимках мозга, способствует снижению количества обострений аутоиммунной болезни [18]. K. W. Sühs и соавт. в небольшом клиническом исследовании с участием 20 пациентов показали, что ранняя иммунотерапия рекомбинантным  $\beta$ -интерфероном человека при изолированном оптическом неврите не предупреждает процесс истончения волокон зрительного нерва и не способствует восстановлению остроты зрения (рис. 6) [118].

**Особые группы.** Данные ретроспективного анализа S. N. Tenenbaum и соавт. с участием 168 пациентов указывают на то, что дозы интерферона  $\beta$ -1a человека для взрослых 22 и 44 мкг п/к трижды в неделю безопасны и эффективны для снижения частоты обострений у детей с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом [124]. Результаты анализа *posthoc* клинического исследования BEYOND, проведенного C. Lampl и соавт., свидетельствуют о том, что долгосрочная иммунотерапия рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1b человека так же эффективна и безопасна у пожилых пациентов, страдающих рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, как и у молодых лиц с аналогичной болезнью [69].

**Прогрессирующий рассеянный склероз.** Прогрессирующие формы рассеянного склероза считаются одними из наиболее сложных для лечения. Тем не менее, данные некоторых клинических испытаний указывают на пользу от  $\beta$ -интерферонов в таких случаях. Результаты 5-летнего плацебо-контролируемого клинического исследования C. Tur и соавт. с участием 122 пациентов демонстрируют умеренный, но стойкий положительный клинический ответ на долгосрочную иммунотерапию рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1b человека при первично прогрессирующем рассеянном склерозе у людей. Достигнуто замедление накопления клинической симптоматики и уменьшение выраженности атрофии мозга [126]. Как показали A. Dressel и соавт. в небольшом 1-годичном лонгитудном клиническом исследовании, рекомбинантный  $\beta$ -1b-интерферон модулирует цитокиновый баланс при первично прогрессирующем рассеянном склерозе у людей, в частности повышает продукцию противовоспалительного цитокина IL-10, что приводит к снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера и ослаблению интенсивности аутоиммунного воспаления в ткани мозга [27]. Результаты 10-летнего мультицентрового контролируемого клинического исследования J. Kuhle и соавт. с участием 362 пациентов не показали способности рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1b человека улучшать исходы у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом [68]. Однако X. Wu и соавт. продемонстрировали резкое усиление неврологического дефицита и ускорение накопления очагов в ткани мозга после прерывания 12-месячной иммунотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1a в дозе 44 мкг три-

жды в неделю п/к у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом, которая ранее не замедлила начальный темп прогрессирования болезни [140].

#### **Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и многоочаговая моторная невропатия**

Результаты ряда клинических испытаний указывают на пользу от применения  $\beta$ -интерферона при сходных по патогенезу с рассеянным склерозом демиелинизирующих заболеваниях периферической нервной системы. Так, результаты небольшого открытого клинического исследования J. M. Vallat и соавт. с участием 20 пациентов указывают на эффективность препарата рекомбинантного  $\beta$ -1a-интерферона человека при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у людей. Уменьшение выраженности симптомов болезни отмечено в 35 % случаев, стабилизация ранее прогрессирующей полинейропатии — еще в 50 % случаев, тогда как продолжающееся ухудшение — лишь в 15 % случаев (у 3 пациентов) [127]. R. A. Hughes и соавт. провели двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 67 пациентов, которое показало уменьшение потребности во в/в иммуноглобулине при добавлении иммунотерапии рекомбинантным  $\beta$ -1a-интерфероном человека в подгруппе тяжелых пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, нуждающихся в высокодозовой иммуноглобулинотерапии (больше 0,95 г/кг массы тела в месяц) [48].

J. Pritchard и соавт. провели небольшое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 19 пациентов, в котором изучали эффективность применения рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1a человека как дополнения к стандартной терапии в/в иммуноглобулином при синдроме Гийена — Барре (острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии) у людей. Хотя эти иммунобиологические агенты хорошо переносятся в режиме комбинированной иммунотерапии, не отмечено дополнительной пользы от добавления  $\beta$ -интерферона к традиционному лечению [101].

A. J. Radziwill и соавт. в небольшом клиническом исследовании установили эффективность  $\beta$ -интерферона при мультифокальной моторной невропатии у людей [103]. R. M. van den Berg-Vos и соавт. сообщили об улучшении на фоне иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека у 6 из 9 пролеченных пациентов с мультифокальной моторной невропатией, причем результат у ответчиков был лучше, чем у применявших в/в иммуноглобулин. Ответ на  $\beta$ -интерферон отмечен у пациентов с более коротким анамнезом болезни и менее грубым неврологическим дефицитом [128]. I. S. Martina

и соавт. указали на существенное улучшение у трех пациентов с мультифокальной моторной невропатией и еще у одного пациента с тяжелой хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией на фоне иммунотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1а человека в дозе 44 мкг п/к трижды в неделю [75].

### Болезнь Альцгеймера

Можно предположить, что  $\beta$ -интерферон будет перспективным средством терапии болезни Альцгеймера. L. M. Grimaldi и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 42 пациентов продемонстрировали улучшение по шкалам Instrumental Activities of Daily Living and Physical Self-maintenance Scale у пациентов с болезнью Альцгеймера после 28-недельного курса иммунотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1а человека в дозе 22 мкг п/к трижды в неделю [39].

### Вирусные инфекции

Благодаря потенцированию клеточного иммунитета  $\beta$ -интерфероны имеют важное значение в защите от интрацеллюлярных патогенов [7]. При помощи прямого виростатического эффекта и непрямого вируцидного воздействия, опосредованного иммуномодуляцией, препараты  $\beta$ -интерферонов человека можно использовать для лечения некоторых вирусных инфекций у людей, в частности вирусных гепатитов, папиллома- и герпесвирусных поражений.

**Герпесвирусные инфекции.** U. Wintergerst и соавт. в сравнительном клиническом исследовании не выявили пользы от добавления  $\beta$ -интерферона к ацикловиру при лечении фокального энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса 1 типа [139], хотя в предыдущем испытании было установ-

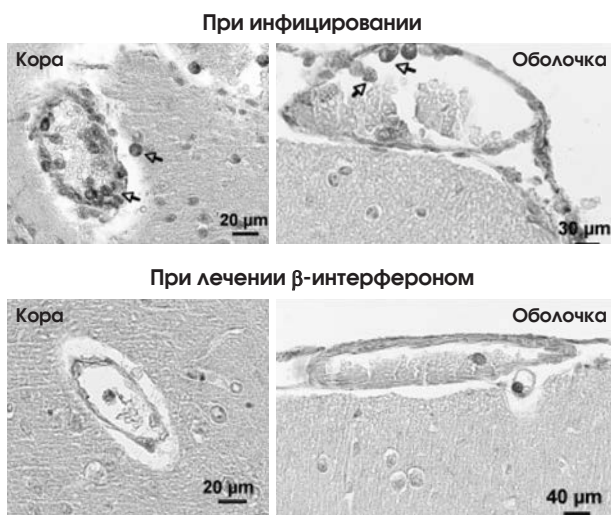
лено усиление противовирусного эффекта в подгруппе тяжелых пациентов с неблагоприятным прогнозом [138].

R. Alvarez-Lafuente и соавт. в клиническом исследовании с участием 189 пациентов показали способность препарата  $\beta$ -интерферона человека снижать вирусную нагрузку при реактивированной инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, во время обострения, но не в период ремиссии рассеянного склероза [2]. M. I. Dominguez-Mozo и соавт. в клиническом исследовании с участием 159 пациентов продемонстрировали, что наличие ДНК вируса герпеса 6 типа в крови и экспрессия МНС 2ТА являются маркерами плохого ответа на  $\beta$ -интерферон у пациентов с рассеянным склерозом [26]. M. Garcia-Montojo и соавт. в клиническом исследовании с участием 54 пациентов добились уменьшения выявления вируса герпеса 6 типа в полиморфноядерных лейкоцитах крови с 58,0 до 36,0 % случаев, а в сыворотке крови — с 18,5 до 12,2 % под влиянием иммунотерапии рекомбинантным  $\beta$ -интерфероном человека у пациентов с рассеянным склерозом [35]. Противовирусную активность препарата  $\beta$ -интерферона человека *in vitro* по отношению к вирусу герпеса 6 типа продемонстрировали J. Hong и соавт. в небольшом контролируемом исследовании [46].

A. Romano и Y. Sadan по результатам ретроспективного анализа за 10-летний период установили эффективность топической иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека в офтальмологии при поражениях периорбитальной кожи вирусом простого герпеса 1 типа, *herpes zoster ophthalmicus*, герпетическом кератите и тяжелом аденовирусном конъюнктивите [108]. A. Vannini в небольшом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 20 пациентов показали эффективность топической иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном в виде глазных капель при герпетическом кератите у людей [129].

M. Glezerman и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном клиническом исследовании показали эффективность топической иммунотерапии рекомбинантным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 100 тыс. МЕ/г при часто рецидивирующем лабиальном и генитальном герпесе у людей. Частота атак вирусной инфекции сократилась на 75% по сравнению с плацебо [36, 37]. J. Ophir и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировали снижение частоты рецидивов генитального герпеса в 77,3% случаях с уменьшением среднего количества обострений за 6 мес с 11,0 до 2,2 эпизода ( $p < 0,0001$ ) под влиянием топической иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека [96].

K. Takahashi и соавт. (Japanese Interferon Study Group) в мультицентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клини-



**Рис. 7.**  $\beta$ -Интерферон блокирует развитие экспериментальной малярии с поражением головного мозга (по Morrell и соавт., 2011)

ческом исследовании установили эффективность иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека при тяжелом цитомегаловирусном пневмоните у реципиентов аллогенной почки [121]. S. Vamborschke и соавт. успешно использовали интратекальную иммунотерапию  $\beta$ -интерфероном наряду с системным применением специфического иммуноглобулина и ганцикловира при тяжелом, угрожающем жизни цитомегаловирусном энцефалите у реципиента аллогенной почки [7].

**Другие вирусные нейроинфекции.** U. Oh в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 12 пациентов показали способность иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека снижать количество мРНК вируса и потенциально патогенных специфических CD8+ Т-лимфоцитов, а также улучшать моторные функции у пациентов с миелопатией, ассоциированной с человеческим Т-лимфоцитарным вирусом [92].

Имеются сообщения о клинических случаях эффективного применения интратекальной иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном при подостром склерозирующем панэнцефалите у людей [53]. A. von der Wense и соавт. устранили хронический энтеровирусный менингоэнцефалит у 9-летнего мальчика с X-сцепленной  $\alpha$ - $\gamma$ -глобулинемией при помощи интратекальной иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека [132]. K. Tashiro с соавт. добились сначала стабилизации состояния, а затем — клинического улучшения во время интратекальной иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном у пациента с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, вызванной JC-вирусом [123].

**Папилломавирусная инфекция.** Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования E. Iljazović и соавт. с участием 55 пациентов указывают на эффективность комбинированной местной терапии  $\beta$ -интерфероном человека и экстрактом алоэ при папилломавирусной дисплазии шейки матки. Признаки устранения инфекции отмечены лишь в 10,0% случаев в группе контроля, тогда как среди пациентов, получающих иммунотерапию, — в 71,4% случаев уже через 3 мес лечения [52]. W. Vonnepz и соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании с участием 152 пациентов с *condyloma acuminatum* сравнили клиническую эффективность препаратов рекомбинантных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов человека в комбинации с криодеструкцией. Продемонстрирован общий ответ на терапевтическую интервенцию у двух третей обследованных с одинаковой пользой от применения разных интерферонов, однако в подгруппах пациентов, получавших  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерфероны, отмечено меньше рецидивов папилломавирусной инфекции в ближайший период после завершения курса лечения [13]. G. Gross и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиниче-

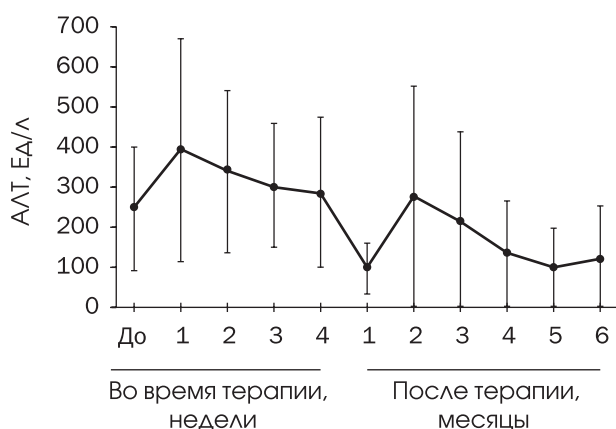
ском исследовании с участием 120 пациентов установили клиническую эффективность и безопасность применения топической иммунотерапии рекомбинантным  $\beta$ -интерфероном человека в виде геля, содержащего  $0,15 \cdot 10^6$  МЕ/г действующего вещества, при лечении рецидивирующих генитальных бородавок папилломавирусной этиологии после хирургического вмешательства [41]. Результаты еще 6 плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований средней величины указывают на очевидную пользу от применения рекомбинантного и естественного  $\beta$ -интерферонов человека в виде местной или системной иммунотерапии при папилломавирусных поражениях внутренних и наружных половых органов у людей, включая аногенитальный папилломатоз и *condyloma acuminatum* [11, 14, 15, 25, 81, 95]. Иммунотерапия хорошо сочетается с криодеструкцией [14].  $\beta$ -Интерферон может быть эффективен даже в запущенных резистентных случаях папилломавирусной инфекции [81].

J. L. Gonzalez-Sanchez и соавт. в плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 122 пациентов установили эффективность и безопасность системной иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 3 млн МЕ ежедневно 5 дней подряд с 2-дневными перерывами на протяжении 3 последовательных недель при рецидивирующей папилломавирусной инфекции половых органов, включая случаи осложнения внутриэпителиальной цервикальной неоплазией [38]. M. Katesmark и соавт. в клиническом исследовании с участием 26 пациентов показали эффективность местной иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 6 млн МЕ на протяжении 6 последовательных недель у 54% обследованных при внутриэпителиальной цервикальной неоплазии. Еще в 18% случаев отмечено не полное исчезновение поражения, а трансформация опухоли в эрозию шейки матки или сквамозную метаплазию цервикального эпителия [60]. G. L. Grismond и соавт. засвидетельствовали клиническую эффективность  $\beta$ -интерферона при внутриэпителиальной цервикальной неоплазии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией, в 87,9% случаев ( $n = 58$ ) [40]. A. Rotola и соавт. в мультицентровом клиническом исследовании выявили более высокую эффективность комбинированной системной и местной иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном по сравнению с локальным или системным применением иммунотерапевтического агента при внутриэпителиальной цервикальной неоплазии, вызванной папилломавирусами, у людей [109]. Польза от применения системной и топической иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном при раке шейки матки также продемонстрирована в двух других клинических исследованиях [24, 100].

**Вирусный гепатит В.** Результаты клинического исследования J. Bissett и соавт. указывают на эф-

фективность комбинированной иммунотерапии  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонами человека при хроническом вирусном гепатите В у людей [12]. Эффективность низко- (6 млн МЕ) и высокодозовой (30 млн МЕ трижды в неделю на протяжении 6 мес) иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека при хроническом вирусном гепатите В у людей составляет 30 и 50 % соответственно [42]. Результаты небольшого сравнительного клинического исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов человека в дозе 5 млн МЕ при хроническом вирусном гепатите В, однако высокая доза  $\beta$ -интерферона (35 млн МЕ) оказалась гораздо эффективнее в отношении подавления репликации вируса при хорошей переносимости [31]. Н. Okushin и соавт. установили, что краткосрочная в/в иммунотерапия рекомбинантным  $\beta$ -интерфероном на протяжении 28 последовательных дней в суммарной дозе 102 млн МЕ безопасна и так же эффективна в лечении хронического вирусного гепатита В, как и долгосрочный курс  $\alpha$ -интерферонов короткого действия или их пегилированных биосимиляров (рис. 8) [94]. R. Muñoz и соавт. в небольшом клиническом исследовании с участием 29 пациентов показали способность иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном помогать пациентам с хроническим вирусным гепатитом В, проявивших резистентность к начальному лечению  $\alpha$ -интерферонами [82]. M. Enomoto и соавт. показали, что комбинированная терапия ламивудином и  $\beta$ -интерфероном человека при хроническом HBe-положительном вирусном гепатите В генотипа С приводит к более слабому противовирусному эффекту, чем сообщалось в предыдущих исследованиях [32].

**Вирусный гепатит С.** Q. Han и соавт. в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показали способность монотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1а в дозе



**Рис. 8.** Динамика концентрации аланинаминотрансферазы в сыворотке крови во время и после внутривенной иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном при хроническом вирусном гепатите В, свидетельствующая о безопасности лечения [94]

44 мкг п/к трижды в неделю на протяжении 24 последовательных недель вызывать биохимический ответ в 45,5 % случаев, а комбинированного лечения интерфероном  $\beta$ -1а и рибавирином — в 53,3 % случаев ( $p = 1,00$ ) при хроническом вирусном гепатите С [43]. Y. Arase и соавт. в ретроспективном когортном клиническом исследовании с участием 31 пожилого пациента выявили, что 24-недельная монотерапия  $\beta$ -интерфероном является эффективной и безопасной при хроническом гепатите, вызванном вирусом гепатита С 2 генотипа [5]. Y. Shiratori и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 112 пациентов установили эффективность и безопасность иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 6 млн МЕ в/м ежедневно на протяжении 12 последовательных недель при хроническом вирусном гепатите С с низкой вирусной нагрузкой [115].

N. Furusyo и соавт. в сравнительном клиническом исследовании с участием 120 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С выявили, что более быстрое устранение виремии отмечается при использовании иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 3 млн МЕ дважды в сутки на протяжении 2 последовательных месяцев по сравнению с  $\alpha$ -интерферонами или однократным применением  $\beta$ -интерферона в сутки в дозе 6 млн МЕ [34].

P. N. Cheng и соавт. сообщили о расовых отличиях в чувствительности к иммунотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1а человека при хроническом вирусном гепатите С, плохо отвечающем на препараты  $\alpha$ -интерферонов, в частности лучший ответ отмечен среди китайцев по сравнению с европейцами [20].

H. Ebiputa и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 65 пациентов показали пользу от добавления к иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 6 млн МЕ трижды в неделю препарата печеночного экстракта с гепатопротекторной активностью ad-elavin-9 [28].

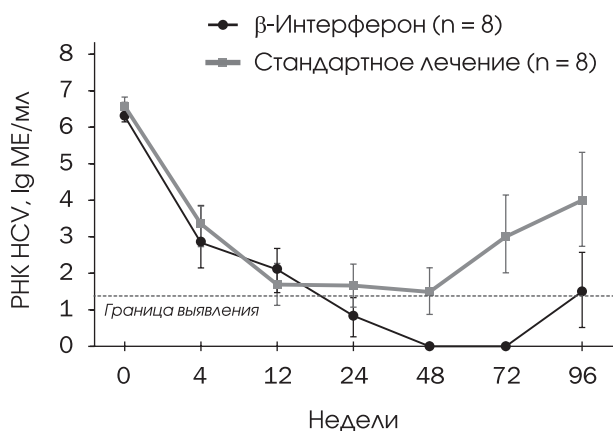
K. Mochizuki и соавт. продемонстрировали информативность определения чувствительности *in vitro* культуры мононуклеарных клеток крови пациента к  $\beta$ -интерферону для прогнозирования эффективности иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С [79].

H. L. Chan и соавт. в плацебоконтролируемом клиническом исследовании с участием 257 пациентов показали преимущества комбинированной терапии интерфероном  $\beta$ -1а и рибавирином над монотерапией  $\beta$ -интерфероном у пациентов с хроническим гепатитом С, плохо отвечающих на лечение  $\alpha$ -интерферонами [19]. Имеются данные, полученные в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании R. Pellicano и соавт. с участием 102 пациентов, о том, что монотерапия интерфероном  $\beta$ -1а человека не уступает по виру-

сологическому ответу комбинированному лечению с применением рибавирина при хроническом вирусном гепатите С у людей [98].

**Индукционная терапия при вирусном гепатите С.** Y. Kishida и соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали способность индукционной терапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека, направленной на восстановление врожденного иммунитета, улучшать эффективность терапии протеазным ингибитором в подгруппе сложно поддающихся лечению пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (рис. 9) [62].

Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о пользе от применения препаратов  $\beta$ -интерферонов в качестве индукционной терапии при хроническом вирусном гепатите С у людей, за исключением данных, полученных H. Saito и соавт. [110]. N. Itokawa и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 42 пациентов показали, что начальная терапия при помощи  $\beta$ -интерферона и рибавирина улучшает ответ со стороны вируса гепатита С 1b-генотипа на последующее лечение пегилированным  $\alpha$ -интерфероном и рибавирином при прогностически неблагоприятном IL-28B-генотипе у инфицированного пациента [54]. H. Ebinuma и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 42 пациентов установили, что индукционная 2-недельная терапия  $\beta$ -интерфероном человека с двукратным введением препарата в сутки улучшает вирусологический ответ на последующее конвенционное лечение  $\alpha$ -интерфероном при хроническом вирусном гепатите С у людей [29]. Польза от индукционной терапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека при хроническом вирусном гепатите С продемонстрирована также в небольшом рандомизированном клиническом исследовании H. Nakajima и соавт. [86]. Результаты сравнительного клинического испытания M. Kaito и соавт. свидетельствуют о преимуществ-



**Рис. 9.** Динамика количества вирусной РНК в крови у пациентов, получающих индукционную иммунотерапию  $\beta$ -интерфероном и стандартное лечение (62)

вах в эффективности двухразового введения  $\beta$ -интерферона перед однократным применением во время индукционной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [56]. F. Ikeda и соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 30 пациентов обнаружили, что 14-дневная индукционная иммунотерапия  $\beta$ -интерфероном дважды в сутки по 3 млн МЕ приводит к быстрой очистке сыворотки крови от вирионов при хроническом вирусном гепатите С у людей [50].

**Антифибротический эффект при гепатитах.** H. Y. Rao и соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании показали способность рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1a человека уменьшать выраженность фиброза печени и оптимизировать функцию звездчатых клеток вне зависимости от противовирусного эффекта у пациентов с осложненным хроническим вирусным гепатитом С [105]. Y. Arase соавт. в ретроспективном когортном клиническом исследовании показали, что 6- или 8-недельная иммунотерапия  $\beta$ -интерфероном может быть средством выбора у пациентов с циррозом печени, обусловленным хроническим вирусным гепатитом С, с низкой вирусной нагрузкой (< 50 МЕ/мл) [6]. В другом рандомизированном исследовании H. Y. Rao и соавт. выявили антифибротический эффект пегилированного интерферона  $\beta$ -1a человека при циррозе печени, обусловленном хроническим вирусным гепатитом С [104]. M. Kaipuma и соавт. в небольшом пилотном исследовании продемонстрировали способность иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном в комбинации с фитотерапией Mao-to уменьшать вирусную нагрузку и выраженность фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С у людей [55].

**Профилактика вирус-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы.** Результаты сравнительного клинического исследования K. Kashiwagi и соавт. с участием 351 пациента указывают на одинаковую эффективность иммунотерапии  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонами по отношению к профилактике гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом вирусном гепатите С [59].

K. Ikeda и соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 20 пациентов установили, что долгосрочная иммунотерапия естественным  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 6 млн МЕ дважды в неделю на протяжении 36 последовательных месяцев препятствует рецидивированию ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С гепатоцеллюлярной карциномы после проведения резекции или абляции [51].

**Вирусные миокардиты/кардиомиопатии.** H.P. Schultheiss в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 143 пациентов продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность двух доз рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1b

человека (4 и 8 млн МЕ на протяжении 24 нед) по сравнению с плацебо при индуцированной парвовирусом В19 хронической дилатационной кардиомиопатии. Отмечено не только снижение вирусной нагрузки, но и улучшение качества жизни и функционального класса по NYHA (New York Heart Association) [112]. В небольшом клиническом исследовании L. Schmidt и соавт. показали пользу от применения  $\beta$ -интерферона при хронической кардиомиопатии, ассоциированной с инфекцией, вызванной парвовирусом В19. Клинический эффект был связан с уменьшением повреждения эндотелия сосудов сердца, угнетением апоптоза эндотелиоцитов и усилением процессов регенерации [111]. U. Kühl и соавт. в клиническом исследовании с участием 22 пациентов показали способность иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном человека в дозе 18 млн МЕ в неделю на протяжении 24 последовательных недель устранять вирусемию и улучшать функцию левого желудочка при миокардитах, вызванных адено- и энтеровирусами [67].

**Вирус-индуцированный респираторный дистресс-синдром.** G. Bellingan и соавт. в открытом клиническом исследовании с участием 37 пациентов показали, что 6-дневная инфузионная иммунотерапия  $\beta$ -интерфероном человека повышает экспрессию молекулы CD73 на легочных сосудах и повышает 28-дневную выживаемость при респираторном дистресс-синдроме у взрослых [9].

**Другие вирусные инфекции.** Результаты нескольких клинических испытаний указывают на пользу от применения  $\beta$ -интерферона человека для лечения и профилактики аденовирусного кератоконъюнктивита и риновирусной инфекции у людей [44, 107, 137].

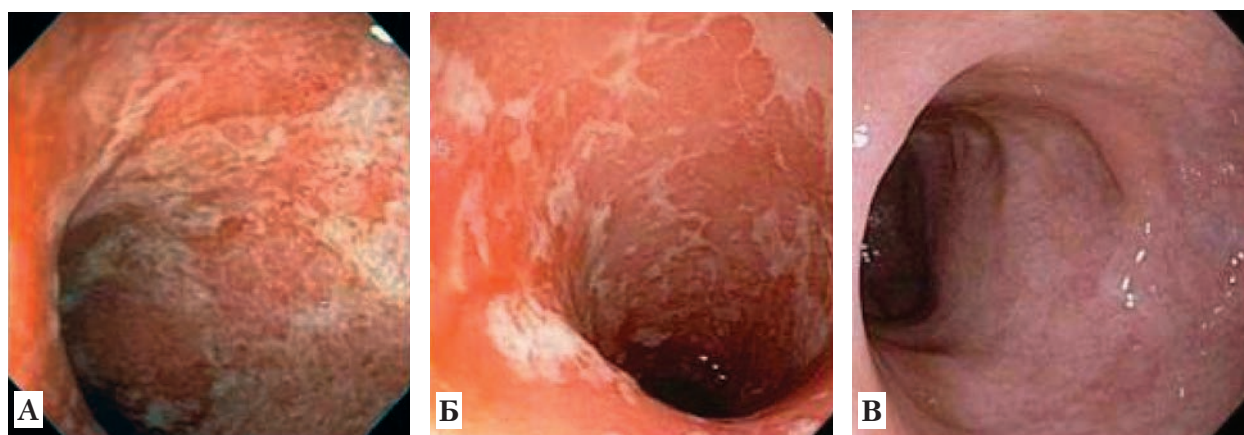
#### Другие аутоиммунные синдромы

**Увеит.** Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты  $\beta$ -интерферонов могут быть полезны при воспалительных поражениях глаз. Результаты сравнительного рандомизированного

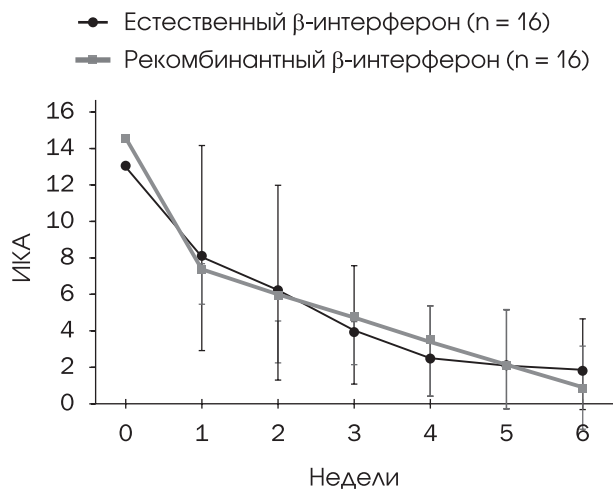
контролируемого клинического исследования F. Mackensen и соавт. указывают на более высокую эффективность рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1а человека в дозе 44 мкг трижды в неделю п/к по сравнению с метотрексатом в дозе 20 мкг один раз в неделю при аутоиммунном интермедиарном увеите с отеком диска зрительного нерва у людей [72]. D. Velazquez-Villoria и соавт. в ретроспективном анализе показали способность рекомбинантного  $\beta$ -интерферона помогать при увеите, ассоциированном с рассеянным склерозом [130]. K. Kashihara и соавт. сообщили об успешном применении рекомбинантного интерферона  $\beta$ -1b и метилпреднизолона при хроническом энцефалите Расмуссена, осложненном билатеральным увеитом, у 48-летней пациентки с 21-летним анамнезом болезни [58]. T. Ichikawa и соавт. заявили о 44 случаях успешного применения комбинированного лечения ацикловиром,  $\beta$ -интерфероном и преднизолоном при увеите с острым некрозом сетчатки, ассоциированным с вирусными инфекциями [49].

**Неспецифический язвенный колит.** P.J. Mannon и соавт. добились угнетения аутоиммунной реакции у 11 из 16 пациентов с неспецифическим язвенным колитом при проведении иммунотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1а человека в дозе 30 мкг п/к 1 раз в неделю на протяжении 3 последовательных месяцев. Достигнутый клинический эффект был связан с подавлением продукции ИЛ-13 (рис. 10) [74].

E. Musch и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 46 пациентов показали, что добавление препарата  $\beta$ -интерферона к стандартной терапии помогает преодолеть резистентность к глюкокортикостероидам у пациентов с неспецифическим язвенным колитом [83]. В более раннем сравнительном клиническом исследовании с участием 25 пациентов с рефрактерным к стероидам неспецифическим язвенным колитом E. Musch соавт. показали сходную клиническую эффективность иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном в дозе 0,5 млн МЕ в/в и рекомбинантным ин-



**Рис. 10.** Восстановление структуры слизистой оболочки кишечника при неспецифическом язвенном колите на фоне иммунотерапии  $\beta$ -интерфероном (74): до лечения (А), через 12 нед лечения (Б) и через 24 недели после окончания лечения (В)



**Рис. 11.** Динамика индекса клинической активности (ИКА) по Rachtmilewitz при рефрактерном неспецифическом язвенном колите во время иммунотерапии естественным и рекомбинантным β-интерфероном человека [84]

терфероном β-1а человека в дозе 1 млн МЕ п/к ежедневно (рис. 11) [84]. S. Nikolaus и соавт. в небольшом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании установили эффективность иммунотерапии рекомбинантным интерфероном β-1а человека в режиме эскалации дозы с 22 до 88 мкг трижды в неделю п/к на протяжении 2 последовательных месяцев при неспецифическом язвенном колите на уровне 50 %, тогда как в группе плацебо — лишь 14 % ( $p = 0,14$ ) [89].

C. Pena Rossi и соавт. не выявили отличий в клинических эффектах препарата β-интерферона в разных дозах и плацебо у пациентов с болезнью Крона [99]

**Ревматоидный артрит.** P. P. Tak и соавт. в пилотном клиническом исследовании показали существенное улучшение состояния у 10 из 12 пациентов с ревматоидным артритом, получающих иммунотерапию при помощи препарата естественного β-интерферона человека [120]. T. J. Smeets и соавт. добились снижения содержания провоспалительных молекул IL-1β, IL-6 и MMP-1 в биоптатах синовию пораженных суставов у пациентов с ревматоидным артритом под влиянием β-интерферона в специально спланированном клиническом исследовании [116]. R. P. Sundel и соавт. удалось уменьшить клинические симптомы ювенильного ревматоидного артрита у 6 пролеченных детей на фоне иммунотерапии β-интерфероном человека, причем в половине случаев отмечено улучшение, как минимум, на 50 % [119].

#### Лечение тромбоцитопении

Результаты небольшого открытого клинического исследования указывают на усиление ранее сниженной агрегации тромбоцитов уже после пер-

вой недели иммунотерапии естественным β-интерфероном человека в дозе 6 млн МЕ п/к через день на протяжении 2 последовательных недель у онкологических пациентов. Эффект был связан с прямым воздействием иммунобиологического агента на красный костный мозг [33]. H. Nomura и соавт. в сравнительном клиническом исследовании с участием 187 пациентов показали, что применение препарата естественного β-интерферона человека с рибавирином сопряжено с возрастанием ранее сниженного количества тромбоцитов по сравнению с конвенционной терапией пегилированным рекомбинантным α-интерфероном и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С с прогностически неблагоприятным инозин трифосфатазным генотипом ITPA-CA/AA [90]. В то же время, применение рекомбинантного β-интерферона у пациентов с рассеянным склерозом ассоциировано с 8-кратным увеличением риска тромбоцитопении, как показали T. Koudriavtseva и соавт. [64]. Вероятно, препараты естественного и рекомбинантного β-интерферона отличаются по эффекту на мегакариоциты костного мозга.

#### Онкологические синдромы

Благодаря прямым антипролиферативным эффектам и усилению противоопухолевого цитотоксического иммунного ответа β-интерфероны успешно апробированы в лечении некоторых злокачественных новообразований у людей. Липофильность и связанная с этим нейротропность позволили успешно использовать препараты β-интерферона в клинических исследованиях, посвященных церебральным неоплазиям.

**Глиомы мозга.** Данные мультицентрового клинического исследования T. Wakabayashi и соавт. с участием 23 пациентов указывают на эффективность комбинированной терапии при помощи β-интерферона и темозоломида при глиомах мозга высокого риска у людей [134]. E. A. Chiocca и соавт. в небольшом клиническом исследовании показали способность генной терапии β-интерфероном человека с использованием аденовирусного вектора индуцировать апоптоз опухолевых клеток глиом мозга [21]. T. Aoki и соавт. в клиническом исследовании с участием 97 пациентов продемонстрировали, что применение β-интерферона в дозе 10 мкг вместе с цитостатическими химиопрепаратами нимустин (60 мг/м<sup>2</sup>), винкристином (0,6 мг/м<sup>2</sup>), карбоплатиной (110 мг/м<sup>2</sup>) и лучевой терапией (63 Гр) безопасно и может увеличить длительность жизни пациентов при мультиформной глиобластоме мозга [3]. H. Colman и соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 105 пациентов показали, что иммунотерапия естественным β-интерфероном человека в дозе 6 млн МЕ трижды в неделю может увеличить длительность жизни пациентов с супратенториальной глиобластомой, плохо реагирующей на конвенционную лучевую терапию

[22]. Данные клинического исследования Т. Watanabe и соавт. с участием 28 пациентов указывают на повышение выживаемости пациентов с недавно диагностированными астроцитомами головного мозга при проведении комбинированного лечения с применением естественного  $\beta$ -интерферона в дозе 2 млн МЕ/м<sup>2</sup> поверхности тела в течение 5 дней в неделю, нимустина гидрохлорида и лучевой терапии [135]. Т. Верри и соавт. в клиническом исследовании с участием 39 пациентов показали эффективность комбинированного лечения лучевой терапией, нимустином гидрохлоридом и  $\beta$ -интерфероном человека при злокачественных супратенториальных глиомах мозга у людей [10]. На пользу от применения  $\beta$ -интерферона при злокачественных опухолях мозга указывают результаты еще нескольких клинических исследований [63, 85, 141].

**Другие опухоли.** К. Tamura и соавт. добились частичной ремиссии у 3 из 6 пациентов при применении рекомбинантного  $\beta$ -интерферона человека, полной ремиссии — у 1 и частичной — еще у 2 из 5 пациентов, получавших рекомбинантный  $\gamma$ -интерферон, при Т-клеточной лейкемии у взрослых [122]. Р. von Wussow и соавт. сообщили об улучшении у 5 из 8 пролеченных  $\beta$ -интерфероном человека пациентов с волосатоклеточной лейкемией [133].

S. Shakado и соавт. в небольшом клиническом исследовании показали пользу от применения  $\beta$ -интерферона в дозе 600 млн МЕ трижды в неделю и 5-флуороурацила в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 5 раз в неделю при гепатоцеллюлярной карциноме у людей [114].

S. Aouagi и соавт. в одноцентровом контролируемом клиническом исследовании с участием 46 пациентов показали способность низкодозовой иммунотерапии естественным  $\beta$ -интерфероном человека (3 млн МЕ/сут) улучшать исходы у пациентов с меланомой II и III стадии [4].

Согласно результатам мультицентрового контролируемого клинического исследования М. Buehrlein и соавт. с участием 45 пациентов мультимодальная терапия с применением  $\beta$ -интерферона, неoadъювантной химиотерапии и радиотерапии эффективна в лечении назофарингеальной карциномы EBV-этиологии у детей и молодых взрослых [16].

Эффективность внутриочаговой иммунотерапии рекомбинантным интерфероном  $\beta$ -1a при базальноклеточном раке кожи составляет от 47 до 86 % по данным разных исследований. В частности, результаты мультицентрового контролируемого клинического исследования L. Kowalzik и соавт. показали уменьшение размеров опухоли после применения 16-недельного курса иммунотерапии в 66,9 % случаев [65]. Менее эффективен естественный  $\beta$ -интерферон человека при рефрактерном сквамозном раке кожи у людей [117].

A. Nicolini и A. Carpi в пилотном клиническом исследовании с участием 26 пациентов показали,

что комбинированная иммунотерапия с применением  $\beta$ -интерферона и IL-2 человека увеличивает в три раза выживаемость при метастатическом раке молочной железы [88]. F. Recchia и соавт. в другом пилотном клиническом исследовании установили безопасность и эффективность комбинированного подхода к лечению с применением  $\beta$ -интерферона человека, ретиноидов и тамоксифена в 64 % случаев среди 36 пациентов с метастатическим раком молочной железы [106].

A. Villar-Grimalt и соавт. в сравнительном клиническом исследовании с участием 49 пациентов показали синергизм противоопухолевого воздействия 5-флуороурацила и естественного  $\beta$ -интерферона человека у лиц с запущенным колоректальным раком [131].

Как и препараты  $\alpha$ -интерферонов, рекомбинантный  $\beta$ -интерферон человека продемонстрировал клиническую эффективность при метастатическом раке почки [73].

### Выводы

Таким образом, препараты  $\beta$ -интерферонов человека являются высокоэффективными иммунотерапевтическими агентами с плейотропными биологическими и мультимодальными терапевтическими эффектами. Благодаря иммуномодулирующему, противовоспалительному и противовирусному воздействию  $\beta$ -интерфероны заняли важное место в лечении рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. В рамках персонализированной медицины эти иммунотерапевтические агенты можно использовать при других заболеваниях нервной системы, таких как аутоиммунные поражения периферической нервной системы, некоторые тяжелые вирусные нейроинфекции, энцефалит Расмуссена, болезнь Альцгеймера, и злокачественных новообразованиях головного мозга. Среди экстрацеребральных показаний к применению  $\beta$ -интерферонов следует выделить клеточные иммунодефициты, вирусные инфекции, включая папилломатоз, гепатиты и герпесвирусные поражения, цирроз печени, злокачественные опухоли, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, аутоиммунный увеит, респираторный дистресс-синдром, миокардиты и кардиомиопатии, а также тромбоцитопению у больных с онкологической патологией и инфицированных вирусными инфекциями пациентов. Естественные и рекомбинантные  $\beta$ -интерфероны человека обычно хорошо переносятся и имеют лучший профиль безопасности, чем химиопрепараты. Особый интерес представляют сочетанные поражения, когда по обоим показаниям может быть применен  $\beta$ -интерферон, а также развитие патологии у иммуносупрессированных пациентов, учитывая иммуномодулирующие эффекты препаратов. Полезным эффектом интерферонотерапии является усиление иммунорезистентности организма. Так, M. K. Oikonen

и соавт. показали уменьшение количества эпизодов респираторных инфекций и связанных с ними осложнений у пациентов с рассеянным склерозом, получающих долгосрочную иммунотерапию рекомбинантным  $\beta$ -интерфероном человека [93].

Многоплановость терапевтических эффектов обеспечивается глубоким воздействием  $\beta$ -интерферона на механизмы развития разной патологии. Например, при рассеянном склерозе не только подавляется аутоиммунный процесс, но и угнетается репродуктивная активность вирусных триггеров болезни, компенсируется клеточный иммунодефицит, создающий предрасположенность к возникновению заболевания. При папилломатозе  $\beta$ -интерфероны помимо устранения кондилом, оказывают профилактический и антипролиферативный эффекты при осложнениях инфекции — дисплазии шейки матки и внутриэпителиальной цервикальной неоплазии. При вирусных гепатитах не только подавляется репродукция возбудителя благодаря прямому виростатическому и непрямому вируцидному действию, но и имеет место выраженный антифибротический эффект и профилактика развития гепатоцеллюлярной карциномы, усиливается иммунорезистентность к вирусу. Такого многоуровневого воздействия лишены современные химиопрепараты и иммунобиологические агенты с иммуносупрессивным действием.

Материалы этого обзора позволят рациональнее использовать  $\beta$ -интерферон в неврологии, а также расширить его эффективное применение по экстрацеребральным показаниям.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция исследования, написание текста — Д. М.; работа с литературой — Д. М., Л. С., В. К.; редактирование — Л. С.

## Литература

1. Мальцев Д. В. Рассеянный склероз: нерешенные проблемы и перспективы исследований // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2 (27). — С. 8—16.
2. Alvarez-Lafuente R., De Las Heras V., Bartolomé M. et al. Beta-interferon treatment reduces human herpesvirus-6 viral load in multiple sclerosis relapses but not in remission // Eur. Neurol. — 2004. — Vol. 52 (2). — P. 87—91.
3. Aoki T., Takahashi J. A., Ueba T. et al. Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-beta with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group // J. Neurosurg. — 2006. — Vol. 105 (3). — P. 385—391.
4. Aoyagi S., Hata H., Homma E., Shimizu H. Sequential local injection of low-dose interferon-beta for maintenance therapy in stage II and III melanoma: a single-institution matched case-control study // Oncol. — 2012. — Vol. 82 (3). — P. 139—146.
5. Arase Y., Suzuki F., Sezaki H. et al. The efficacy of interferon-beta monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2 // Intern. Med. — 2009. — Vol. 48 (16). — P. 1337—1342.
6. Arase Y., Suzuki F., Sezaki H. et al. The efficacy of short-term interferon-beta therapy for type C cirrhotic patients with genotype 2a and low virus load // Intern. Med. — 2008. — Vol. 47 (12). — P. 1085—1090.
7. Bamborschke S., Wullen T., Huber M. et al. Early diagnosis and successful treatment of acute cytomegalovirus encephalitis in a renal transplant recipient // J. Neurol. — 1992. — Vol. 239 (4). — P. 205—208.
8. Barbero P., Bergui M., Versino E. et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab // Mult. Scler. — 2006. — Vol. 12 (1). — P. 72—76.
9. Bellingan G., Maksimov M., Howell D. C. et al. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study // Lancet Respir. Med. — 2014. — Vol. 2 (2). — P. 98—107.
10. Beppu T., Kamada K., Nakamura R. et al. A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant gliomas // J. Neurooncol. — 2003. — Vol. 61 (2). — P. 161—170.
11. Bernasconi F., Gritti P., Ersetigh G. et al. Beta-interferon treatment of HPV infections of the lower genital tract in women // Minerva Ginecol. — 1994. — Vol. 46 (11). — P. 609—618.
12. Bissett J., Eisenberg M., Gregory P. et al. Recombinant fibroblast interferon and immune interferon for treating chronic hepatitis B virus infection: patients' tolerance and the effect on viral markers // J. Infect. Dis. — 1988. — Vol. 157 (5). P. 1076—1080.
13. Bonnez W., Oakes D., Bailey-Farchione A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon-alpha, -beta, or -gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum // J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 171 (5). — P. 1081—1089.
14. Bonnez W., Oakes D., Bailey-Farchione A. et al. A randomized, double-blind trial of parenteral low dose versus high dose interferon-beta in combination with cryotherapy for treatment of condyloma acuminatum // Antiviral. Res. — 1997. — Vol. 35 (1). — P. 41—52.
15. Bornstein J., Pascal B., Zarfati D. et al. Recombinant human interferon-beta for condylomata acuminata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of intralesional therapy // Int. J. STD. AIDS. — 1997. — Vol. 8 (10). — P. 614—621.
16. Buehrlen M., Zwaan C. M., Granzen B. et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG // Cancer. — 2012. — Vol. 118 (19). — P. 4892—4900.
17. Bustamante M. F., Rio J., Castro Z. et al. Cellular immune responses in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta // Clin. Exp. Immunol. — 2013. — Vol. 171 (3). — P. 243—246.
18. CHAMPS Study Group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis // Am. J. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 132 (4). — P. 463—471.
19. Chan H. L., Ren H., Chow W. C. et al. Randomized trial of interferon beta-1a with or without ribavirin in Asian patients with chronic hepatitis C // Hepatol. — 2007. — Vol. 46 (2). — P. 315—323.
20. Cheng P. N., Marcellin P., Bacon B. et al. Racial differences in responses to interferon-beta-1a in chronic hepatitis C unresponsive to interferon-alpha: a better response in Chinese patients // J. Viral. Hepat. — 2004. — Vol. 11 (5). — P. 418—426.
21. Chiocca E. A., Smith K. M., McKinney B. et al. A phase I trial of Ad.hIFN-beta gene therapy for glioma // Mol. Ther. — 2008. — Vol. 16 (3). — P. 618—626.
22. Colman H., Berkey B. A., Maor M. H. et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 66 (3). — P. 818—824.
23. Comabella M., Rentzsch K., Río J. et al. Treatment with interferon- $\beta$  does not induce anti-nuclear and anti-neuronal serum autoantibodies in multiple sclerosis patients // J. Neuroimmunol. — 2013. — Vol. 255 (1—2). — P. 102—104.

24. De Aloysio D., Milifli L., Iannicelli T. et al. Intramuscular interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1994. — Vol. 73(5). — P. 420—424.
25. Dinsmore W., Jordan J., O'Mahony C. et al. Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata // *Int. J. STD. AIDS.* — 1997. — Vol. 8(10). — P. 622—628.
26. Dominguez-Mozo M. I., Garcia-Montojo M., De Las Heras V. et al. MHC 2TA mRNA levels and human herpesvirus 6 in multiple sclerosis patients treated with interferon beta along two-year follow-up // *BMC Neurol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 107.
27. Dressel A., Kolb A. K., Elitok E. et al. Interferon-beta1b treatment modulates cytokines in patients with primary progressive multiple sclerosis // *Acta. Neurol. Scand.* — 2006. — Vol. 114(6). — P. 368—373.
28. Ebinuma H., Saito H., Tada S. et al. Additive therapeutic effects of the liver extract preparation mixture adelavin-9 on interferon-beta treatment for chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterology.* — 2004. — Vol. 51(58). — P. 1109—1114.
29. Ebinuma H., Saito H., Tada S. et al. Efficacy of natural BALL-1 interferon-alpha treatment for patients with chronic hepatitis C and a possible enhancing effect of a twice-daily starting regimen with interferon-beta // *Hepatogastroenterol.* — 2006. — Vol. 53(67). — P. 94—99.
30. Edan G., Kappos L., Montalbán X. et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 85(11). — P. 1183—1189.
31. Eisenberg M., Rosno S., Garcia G. et al. Preliminary trial of recombinant fibroblast interferon in chronic hepatitis B virus infection // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 1986. — Vol. 29(1). — P. 122—126.
32. Enomoto M., Tamori A., Kohmoto M. T. et al. Lamivudine and IFN-beta sequential therapy in HBe antigen-positive patients with chronic hepatitis B virus genotype C infection // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2007. — Vol. 27(3). — P. 201—207.
33. Ferroni P., Roselli M., Diodati A. et al. Effects on platelet function by human interferon-beta in carcinoma patients // *Anticancer Res.* — 1994. — Vol. 14(6B). — P. 2779—2784.
34. Furusyo N., Hayashi J., Ohmiya M. et al. Differences between interferon-alpha and -beta treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44(3). — P. 608—617.
35. Garcia-Montojo M., De Las Heras V., Bartolome M. et al. Interferon beta treatment: bioavailability and antiviral activity in multiple sclerosis patients // *J. Neurovirol.* — 2007. — Vol. 13(6). — P. 504—512.
36. Glezerman M., Lunenfeld E., Cohen V. et al. Placebo-controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes // *Lancet.* — 1988. — Vol. 1(8578). — P. 150—152.
37. Glezerman M., Lunenfeld E., Doerner T. et al. Beta-interferon for labial and genital herpes virus infection // *Harefuah.* — 1989. — Vol. 116(2). — P. 88—90.
38. Gonzalez-Sanchez J. L., Martinez-Chequer J. C., Hernandez-Celaya M. E. et al. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97(4). — P. 621—624.
39. Grimaldi L. M., Zappalà G., Iemolo F. et al. A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects // *J. Neuroinflammation.* — 2014. — Vol. 11. — P. 30.
40. Grismondi G. L., Masin G., Marini A. et al. Beta-Interferon in the therapy of cervico-vaginal papilloma virus (HPV) infection associated with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) // *Minerva Ginecol.* — 1995. — Vol. 47(12). — P. 527—529.
41. Gross G., Rogozinski T., Schöfer H. et al. Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo-controlled double-blind study in 120 patients // *Dermatol.* — 1998. — Vol. 196(3). — P. 330—334.
42. Guan R., Yeoh K. G., Yap I. et al. Subcutaneously administered recombinant human beta-interferon in the treatment of chronic hepatitis B virus infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 10(5). — P. 807—814.
43. Han Q., Liu Z., Kang W. et al. Interferon beta 1a versus interferon beta 1a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Chinese patients: a randomized, placebo-controlled trial // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53(8). — P. 2238—2245.
44. Higgins P. G., Al-Nakib W., Willman J., Tyrrell D. A. Interferon-beta ser as prophylaxis against experimental rhinovirus infection in volunteers // *J. Interferon. Res.* — 1986. — Vol. 6(2). — P. 153—159.
45. Holten J., Plater-Zyberk C., Tak P. P. Interferon-β for treatment of rheumatoid arthritis? // *Arthritis Res.* — 2002. — Vol. 4(6). — P. 346—352.
46. Hong J., Tejada-Simon M. V., Rivera V. M. et al. Anti-viral properties of interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2002. — Vol. 8(3). — P. 237—242.
47. Hu X., Cui Y., White J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 79(3). — P. 514—522.
48. Hughes R. A., Gorson K. C., Cros D. et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Neurology.* — 2010. — Vol. 74(8). — P. 651—657.
49. Ichikawa T., Sakai J., Yamauchi Y. et al. A study of 44 patients with Kirisawa type uveitis // *Nippon. Ganka Gakkai Zasshi.* — 1997. — Vol. 101(3). — P. 243—247.
50. Ikeda F., Shimomura H., Miyake M. et al. Early clearance of circulating hepatitis C virus enhanced by induction therapy with twice-a-day intravenous injection of IFN-beta // *J. Interferon. Cytokine. Res.* — 2000. — Vol. 20(9). — P. 831—836.
51. Ikeda K., Arase Y., Saitoh S. et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer // *Hepatol.* — 2000. — Vol. 32(2). — P. 228—232.
52. Ilijazović E., Ljuca D., Sahimpasić A., Avdić S. Efficacy in treatment of cervical HRHPV infection by combination of beta interferon, and herbal therapy in woman with different cervical lesions // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 6(4). — P. 79—84.
53. Imataka G., Nakagawa E., Yamanouchi H., Arisaka O. Drug-induced aseptic meningitis: development of subacute sclerosing panencephalitis following repeated intraventricular infusion therapy with interferon alpha/beta // *Cell. Biochem. Biophys.* — 2011. — Vol. 61(3). — P. 699—701.
54. Itokawa N., Atsukawa M., Tsubota A. et al. Lead-in treatment with interferon-β/ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28(3). — P. 443—449.
55. Kainuma M., Ogata N., Kogure T. et al. The efficacy of a herbal medicine (Mao-to) in combination with intravenous natural interferon-beta for patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load: a pilot study // *Phytomedicine.* — 2002. — Vol. 9(5). — P. 365—372.
56. Kaito M., Yasui-Kawamura N., Iwasa M. et al. Twice-a-day versus once-a-day interferon-beta therapy in chronic hepatitis C // *Hepatogastroenterol.* — 2003. — Vol. 50(51). — P. 775—778.
57. Kalanie H., Gharagozli K., Hemmatie A. et al. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran // *Eur. Neurol.* — 2004. — Vol. 52(4). — P. 202—206.
58. Kashiwara K., Ohno M., Takahashi Y. Twenty-one-year course of adult-onset Rasmussen's encephalitis and bilateral uveitis: case report // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 294(1—2). — P. 127—130.
59. Kashiwagi K., Furusyo N., Kubo N. et al. A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development // *J. Infect. Chemother.* — 2003. — Vol. 9(4). — P. 333—340.
60. Katesmark M., Coulter-Smith S., Reynolds K., Lawton F. A pilot study of the efficacy and tolerability of intralesional recombinant human beta-interferons in cervical intraepithelial neoplasia // *Ann. Acad. Med. Singapore.* — 1999. — Vol. 28(6). — P. 775—777.
61. Kinkel R. P., Simon J. H., O'Connor P. et al. Early MRI activity predicts treatment nonresponse with intramuscular interferon beta-1a in clinically isolated syndrome // *Mult. Scler. Relat. Disord.* — 2014. — Vol. 3(6). — P. 712—719.
62. Kishida Y., Imaizumi N., Tanimura H. et al. A Protease Inhibitor with Induction Therapy with Natural Interferon-β in Patients with HCV Genotype 1b Infection // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Vol. 17(3). — P. 350.
63. Kiya K., Uozumi T., Kurisu K. et al. Randomized study of initial treatment with radiation.MCNU or radiation.MCNU.interferon-beta for malignant glioma. Hiroshima Brain Tumor Study Group // *Gan. To Kagaku. Ryoho.* — 1990. — Vol. 17(2). — P. 221—226.
64. Koudriavtseva T., Plantone D., Renna R. et al. Interferon-β therapy and risk of thrombocytopenia in multiple sclerosis patients // *Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 36(12). — P. 2263—2268.
65. Kowalick L., Rogozinski T., Wimheuer R. et al. Intralesional recombinant interferon beta-1a in the treatment of basal cell carcinoma: results of an open-label multicentre study // *Eur. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 12(6). — P. 558—561.

66. Kress-Bennett J. M., Ehrlich G. D., Bruno A. et al. Preliminary study: treatment with intramuscular interferon beta-1a results in increased levels of IL-12R $\beta$ 2+ and decreased levels of IL23R+ CD4+ T-Lymphocytes in multiple sclerosis // *BMC. Neurol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 155.
67. Kühl U., Pauschinger M., Schwimbeck P. L. et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107 (22). — P. 2793—2798.
68. Kuhle J., Hardmeier M., Disanto G. et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon  $\beta$ -1b in secondary-progressive multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2016. — Vol. 22 (4). — P. 533—543.
69. Lampi C., Nagl S., Arnason B. et al. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients — a posthoc analysis of the BEYOND study // *J. Neurol.* 2013. — Vol. 260 (7). — P. 1838—1845.
70. Lanzillo R., Moccia M., Carotenuto A. et al. Vitamin K cream reduces reactions at the injection site in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta — VIKING study // *Mult. Scler.* — 2015. — Vol. 21 (9). — P. 1215—1216.
71. Lublin F. D., Cofield S. S., Cutter G. R. et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2013. — Vol. 73 (3). — P. 327—340.
72. Mackensen F., Jakob E., Springer C. et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: results of a randomized controlled clinical trial // *Am. J. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 156 (3). — P. 478—486.
73. Mani S., Todd M., Poo W. J. Recombinant beta-interferon in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 19 (2). — P. 187—189.
74. Mannon P. J., Hornung R. L., Yang Z. et al. Suppression of inflammation in ulcerative colitis by interferon- $\beta$ -1a is accompanied by inhibition of IL-13 production // *Gut.* — 2011. — Vol. 60 (4). — P. 449—455.
75. Martina I. S., van Doorn P. A., Schmitz P. I. et al. Chronic motor neuropathies: response to interferon-beta1a after failure of conventional therapies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 66 (2). — P. 197—201.
76. Matson M. A., Zimmerman T. R. Jr., Tuccillo D. et al. Dose titration of intramuscular interferon beta-1a reduces the severity and incidence of flu-like symptoms during treatment initiation // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2011. — Vol. 27 (12). — P. 2271—2278.
77. Minagar A., Alexander J. S., Schwendimann R. N. et al. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis: an open-label trial // *Arch. Neurol.* — 2008. — Vol. 65 (2). — P. 199—204.
78. Minagara A., Murray T. J. Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2008. — Vol. 24 (4). — P. 1049—1055.
79. Mochizuki K., Kagawa T., Takashimizu S. et al. Effect of in vitro interferon-beta administration on hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cells as a predictive marker of clinical response to interferon treatment for chronic hepatitis C // *World. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10 (5). — P. 733—736.
80. Mokhber N., Azarpazhooh A., Orouji E. et al. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial // *J. Neurol. Sci.* — 2014. — Vol. 342 (1—2). — P. 16—20.
81. Monsonego J., Cessot G., Ince S. E. et al. Randomised double-blind trial of recombinant interferon-beta for condyloma acuminatum // *Genitourin Med.* — 1996. — Vol. 72 (2). — P. 111—114.
82. Muñoz R., Castellano G., Fernández I. et al. A pilot study of beta-interferon for treatment of patients with chronic hepatitis B who failed to respond to alpha-interferon // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 37 (5). — P. 655—659.
83. Musch E., Andus T., Malek M. et al. Successful treatment of steroid refractory active ulcerative colitis with natural interferon-beta — an open long-term trial // *Z. Gastroenterol.* 2007. — Vol. 45 (12). — P. 1235—1240.
84. Musch E., Andus T., Malek M. Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16 (7). — P. 1233—1239.
85. Nagai M. Clinical effect of human fibroblast interferon (BM532) on malignant brain tumors with special reference to gliomas // *Nihon. Gan. Chiryō. Gakkai. Shi.* — 1989. — Vol. 24 (3). — P. 638—646.
86. Nakajima H., Shimomura H., Iwasaki Y. et al. Anti-viral actions and viral dynamics in the early phase of three different regimens of interferontreatment for chronic hepatitis C: differences between the twice-daily administration of interferon-beta treatment and the combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin // *Acta Med. Okayama.* — 2003. — Vol. 57 (5). — P. 217—225.
87. Newsome S. D., Guo S., Altincatal A. et al. Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis // *Mult. Scler. Relat. Disord.* — 2015. — Vol. 4 (4). — P. 350—357.
88. Nicolini A., Carpi A. Beta-interferon and interleukin-2 prolong more than three times the survival of 26 consecutive endocrine dependent breast cancer patients with distant metastases: an exploratory trial // *Biomed. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 59 (5). — P. 253—263.
89. Nikolaus S., Rutgeerts P., Fedorak R. et al. Interferon beta-1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study // *Gut.* — 2003. — Vol. 52 (9). — P. 1286—1290.
90. Nomura H., Miyagi Y., Tanimoto H. et al. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27 (9). — P. 1461—1466.
91. Ochi H., Feng-Jun M., Osoegawa M. et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 222 (1—2). — P. 65—73.
92. Oh U., Yamano Y., Mora C. A. et al. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 57 (4). — P. 526—534.
93. Oikonen M. K., Erälinna J. P. Beta-interferon protects multiple sclerosis patients against enhanced susceptibility to infections caused by poor air quality // *Neuroepidemiol.* — 2008. — Vol. 30 (1). — P. 13—19.
94. Okushin H., Ohnishi T., Morii K. et al. Short-term intravenous interferon therapy for chronic hepatitis B // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14 (19). — P. 3038—3043.
95. Olmos L., Vilata J., Rodríguez Pichardo A. et al. Double-blind, randomized clinical trial on the effect of interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata // *Int. J. STD. AIDS.* — 1994. — Vol. 5 (3). — P. 182—185.
96. Ophir J., Brenner S., Bali R. et al. Effect of topical interferon-beta on recurrence rates in genital herpes: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *J. Interferon. Cytokine. Res.* — 1995. — Vol. 15 (7). — P. 625—631.
97. Orefice N. S., Alhouayek M., Carotenuto A. Oral palmitoylethanolamide treatment is associated with reduced cutaneous adverse effects of Interferon- $\beta$ ,a and circulating proinflammatory cytokines in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Neurotherapeutics.* — 2016. — Vol. 13 (2). — P. 428—438.
98. Pellicano R., Craxi A., Almasio P. L. et al. Interferon beta-1a alone or in combination with ribavirin: a randomized trial to compare efficacy and safety in chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11 (29). — P. 4484—4489.
99. Pena Rossi C., Hanauer S. B., Tomasevic R. et al. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study // *BMC. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 22.
100. Penna C., Fallani M. G., Gordigliani R. et al. Intralesional beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection // *Tumori.* — 1994. — Vol. 80 (2). — P. 146—150.
101. Pritchard J., Gray I. A., Idrissova Z. R. et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61 (9). — P. 1282—1284.
102. Radue E. W., Stuart W. H., Calabresi P. A. et al. Natalizumab plus interferon beta-1a reduces lesion formation in relapsing multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 292 (1—2). — P. 28—35.
103. Radziwill A. J., Botez S. A., Novy J., Kuntzer T. Interferon beta-1a as adjunctive treatment for multifocal motor neuropathy: an open label trial // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2009. — Vol. 14 (3). — P. 201—202.
104. Rao H. Y., Li J., Zhang L. F. et al. Effect of pegylated interferon beta-1a therapy on the liver fibrosis in chronic hepatitis C: a semi-quantitative analysis // *Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi.* — 2008. — Vol. 88 (2). — P. 96—100.
105. Rao H. Y., Wei L., Li J. et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells improvement of chronic hepatitis C patients by interferon-beta-1a with or without sustained viral response // *Hepatogastroenterol.* — 2009. — Vol. 56 (90). — P. 328—334.

106. Recchia F., Rea S., Pompili P. et al. Beta-interferon, retinoids and tamoxifen as maintenance therapy in metastatic breast cancer. A pilot study // *Clin. Ter.* — 1995. — Vol. 146(10). — P. 603—610.
107. Romano A., Revel M., Guarari-Rotman D. et al. Use of human fibroblast-derived (beta) interferon in the treatment of epidemic adenovirus keratoconjunctivitis // *J. Interferon Res.* — 1980. — Vol. 1(1). — P. 95—100.
108. Romano A., Sadan Y. Ten years of experience with human fibroblast interferon in treatment of viral ophthalmic infections // *Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol.* — 1988. — Vol. 11(1—2). — P. 43—46.
109. Rotola A., Costa S., Di Luca D. et al. Beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a multicenter clinical trial // *Intervirology.* — 1995. — Vol. 38(6). — P. 325—331.
110. Saito H., Tada S., Ebinuma H. et al. Induction therapy with twice-daily interferon-beta does not improve the therapeutic efficacy of consensus interferon monotherapy for chronic hepatitis C // *Keio J. Med.* — 2006. — Vol. 55(3). — P. 111—117.
111. Schmidt-Lucke C., Spillmann F., Bock T. et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus b19 infection // *J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 201(6). — P. 936—945.
112. Schultheiss H. P., Piper C., Sowade O. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- $\beta$  treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.* — 2016. — Vol. 105(9). — P. 763—773.
113. Sega S., Wraber B., Mesec A. et al. IFN-beta1a and IFN-beta1b have different patterns of influence on cytokines // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 106(3). — P. 255—258.
114. Shakado S., Iwata K., Tsuchiya N. et al. Pilot Study of hepatic arterial infusion chemotherapy with Interferon-beta and 5-fluorouracil: A new chemotherapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterol.* — 2014. — Vol. 61(131). — P. 557—562.
115. Shiratori Y., Nakata R., Shimizu N. et al. High viral eradication with a daily 12-week natural interferon-beta treatment regimen in chronic hepatitis C patients with low viral load. IFN-beta Research Group // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45(12). — P. 2414—2421.
116. Smeets T. J., Dayer J. M., Kraan M. C. et al. The effects of interferon-beta treatment of synovial inflammation and expression of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 270—274.
117. Steuer M. K., Matthias R., Schulze C., Brusis T. Intralesional therapy with natural interferon-beta in refractory squamous epithelial cancers of the ENT area // *Laryngorhinootologie.* — 1992. — Vol. 71(12). — P. 618—625.
118. Sühs K. W., Hein K., Pehlke J. R. et al. Retinal nerve fibre layer thinning in patients with clinically isolated optic neuritis and early treatment with interferon-beta // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7(12). — P. e51645.
119. Sundel R. P., Wallace C. A., Zurakowski B. D. Pilot trial of interferon beta-1a in JRA // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. s272.
120. Tak P. P., Hart B. A., Kraan M. C. et al. The effects of interferon beta treatment on arthritis // *Rheumatology (Oxford).* — 1999. — Vol. 38(4). — P. 362—369.
121. Takahashi K., Teraoka S., Ota K. et al. The Japanese Interferon Study Group (JISG) has established the efficacy of human interferon-beta for serious CMV pneumonitis in kidney recipients. Japanese Interferon Study Group // *Transpl. Int.* — 1992. — Vol. 5(1). — P. 133—137.
122. Tamura K., Makino S., Araki Y. Recombinant interferon beta and gamma in the treatment of adult T-cell leukemia // *Cancer.* — 1987. — Vol. 59(6). — P. 1059—1062.
123. Tashiro K., Doi S., Moriwaka F. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with magnetic resonance imaging verification and therapeutic trials with interferon // *J. Neurol.* — 1987. — Vol. 234(6). — P. 427—429.
124. Tenenbaum S. N., Banwell B., Pohl D. et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study // *J. Child. Neurol.* — 2013. — Vol. 28(7). — P. 849—856.
125. Trinschek B., Luessi F., Gross C. C. et al. Interferon-Beta Therapy of Multiple Sclerosis Patients Improves the Responsiveness of T Cells for Immune Suppression by Regulatory T Cells // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. — Vol. 16(7). — P. 16330—16346.
126. Tur C., Montalban X., Tintoré M. et al. Interferon  $\beta$ -1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up // *Arch. Neurol.* — 2011. — Vol. 68(11). — P. 1421—1427.
127. Vallat J. M., Hahn A. F., Léger J. M. et al. Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP // *Neurol.* — 2003. — Vol. 60 (suppl. 3). — P. 23—28.
128. Van den Berg-Vos R. M., van den Berg L. H., Franssen H. et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1A // *Neurol.* — 2000. — Vol. 54(7). — P. 1518—1521.
129. Vannini A., Cembrano S., Assetto V., Giannitelli A. Interferon-beta treatment of herpes simplex keratitis // *Ophthalmologica.* — 1986. — Vol. 192(1). — P. 6—10.
130. Velazquez-Villoria D., Macia-Badia C., Segura-García A. et al. Efficacy of immunomodulatory therapy with interferon- $\beta$  or glatiramer acetate on multiple sclerosis-associated uveitis // *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 92(6). — P. 273—279.
131. Villar-Grimalt A., Candel M. T., Massuti B. et al. A randomized phase II trial of 5-fluorouracil, with or without human interferon-beta, for advanced colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80(5—6). — P. 786—791.
132. Von der Wense A., Herrmann B., Deppermann R. et al. Intrathecal interferon therapy in chronic echovirus meningoencephalitis in Bruton type agammaglobulinemia // *Klin. Padiatr.* — 1998. — Bd. 210(2). — P. 51—55.
133. Von Wussow P., Dühlmann J., Grethlein T. et al. Beta interferon therapy in hairy cell leukemia // *Klin. Wochenschr.* — 1987. — Bd. 65(14). — P. 688—690.
134. Wakabayashi T., Kayama T., Nishikawa R. et al. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon- $\beta$  and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study): the final report // *J. Neurooncol.* — 2011. — Vol. 104(2). — P. 573—577.
135. Watanabe T., Katayama Y., Yoshino A. et al. Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas // *J. Neurooncol.* — 2005. — Vol. 72(1). — P. 57—62.
136. Weber F., Polak T., Günther A. et al. Synergistic immunomodulatory effects of interferon-beta1b and the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* — 1998. — Vol. 44(1). — P. 27—34.
137. Wilhelmus K. R., Dunkel E. C., Herson J. Topical human fibroblast interferon for acute adenoviral conjunctivitis // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1987. — Vol. 225(6). — P. 461—464.
138. Wintergerst U., Belohradsky B. H. Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon in focal viral encephalitis in children // *Infection.* — 1992. — Vol. 20(4). — P. 207—212.
139. Wintergerst U., Kugler K., Harms F. et al. Therapy of focal viral encephalitis in children with aciclovir and recombinant beta-interferon — results of a placebo-controlled multicenter study // *Eur. J. Med. Res.* — 2005. — Vol. 10(12). — P. 527—531.
140. Wu X., Dastidar P., Kuusisto H. et al. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS // *Acta Neurol. Scand.* — 2005. — Vol. 112(4). — P. 242—247.
141. Yung W. K., Castellanos A. M., Van Tassel P. et al. A pilot study of recombinant interferon beta (IFN-beta ser) in patients with recurrent glioma // *J. Neurooncol.* — 1990. — Vol. 9(1). — P. 29—34.
142. Zivadinov R., Locatelli L., Cookfair D. et al. Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy // *Mult. Scler.* — 2007. — Vol. 13(4). — P. 490—501.
143. Zivadinov R., Ramanathan M., Ambrus J. et al. Anti-phospholipid antibodies are associated with response to interferon-beta1a treatment in MS: results from a 3-year longitudinal study // *Neurol. Res.* — 2012. — Vol. 34(8). — P. 761—769.

Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Л. І. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, В. Г. КОЛЕРОВА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> 5-та клінічна лікарня м. Києва

## Показання до застосування $\beta$ -інтерферонів людини в клінічній практиці

Препарати  $\beta$ -інтерферону людини — високоефективні імунотерапевтичні агенти з плейотропними біологічними та мультимодальними терапевтичними ефектами. Завдяки імуномодулювальній, протизапальній та противірусній дії  $\beta$ -інтерферонам відведено важливе місце в лікуванні рецидивно-ремітивного розсіяного склерозу у людей. У неврології в рамках персоналізованої медицини ці імунотерапевтичні агенти можна використовувати також при автоімунних ураженнях периферичної нервової системи, деяких тяжких вірусних нейроінфекціях, енцефаліті Расмуссена, хворобі Альцгеймера і злоякісних новоутвореннях головного мозку. Серед екстрацеребральних показань до застосування  $\beta$ -інтерферонів слід виділити клітинні імунодефіцити, вірусні інфекції, зокрема папіломатоз і герпесвірусні ураження, цироз печінки, злоякісні пухлини, неспецифічний виразковий коліт, ревматоїдний артрит, автоімунний увеїт, респіраторний дистрес-синдром, кардіоміопатії, а також тромбоцитопенію у хворих з онкологічною патологією та в інфікованих вірусними інфекціями пацієнтів.

**Ключові слова:** розсіяний склероз,  $\beta$ -інтерферон, імунотерапія.

D. V. MALTSEV<sup>1</sup>, L. I. SOKOLOVA<sup>1</sup>, V. G. KOLEROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Kyiv Clinical Hospital N 5

## Indications for application of human $\beta$ -interferon in clinical practice

Human  $\beta$ -interferon preparations are highly effective immunotherapeutic agents with pleiotropic biological and multimodal therapeutic effects. Due to immunomodulatory, anti-inflammatory and antiviral effects, beta-interferons have occupied an important place in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in humans, however, in neurology according to personalized medicine, these immunotherapeutic agents can also be used for autoimmune disorders of the peripheral nervous system, some severe viral neuroinfections, Rasmussen's encephalitis, Alzheimer's disease and malignant neoplasms of the brain. Among extracerebral indications for the use of beta-interferons we should outline cellular immunodeficiencies, variety of viral infections, including papillomatosis and herpesvirus lesions, liver cirrhosis, malignant tumors, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, autoimmune uveitis, respiratory distress syndrome, cardiomyopathies, as well as thrombocytopenia in cancer and infected with viral infections patients.

**Key words:** multiple sclerosis, beta-interferon, immunotherapy.



С. О. МЄДВЕДКОВА

Запорізький державний медичний університет

## Прогнозування функціонального наслідку раннього відновного періоду мозкового півкульного ішемічного інсульту за рівнем нейронспецифічної енолази в сироватці крові

**Мета** — розробити критерії прогнозування функціонального наслідку раннього відновного періоду мозкового півкульного ішемічного інсульту (МПІІ) за рівнем у сироватці крові нейронспецифічної енолази (НСЕ).

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-інструментально-лабораторне обстеження 72 хворих (середній вік —  $(57,4 \pm 1,2)$  року) в ранній відновний період МПІІ з використанням шкали NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна (МШР) на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання, а також комп'ютерної томографії головного мозку. Рівень НСЕ в сироватці крові визначали на 10-ту добу захворювання. Для розробки критеріїв прогнозування використано ROC-аналіз.

**Результати.** Встановлено, що хворі на МПІІ, у яких оцінка за МШР на 180-ту добу захворювання становила  $\geq 3$  бали, мали вищий рівень НСЕ у сироватці порівняно з пацієнтами з оцінкою за МШР  $< 3$  балів (3,54 (2,29; 4,44) та 1,56 (0,59; 2,58) мкг/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Рівень НСЕ  $> 1,4$  мкг/л на 10-ту добу МПІІ є предиктором значення  $\geq 3$  бали за МШР на 180-ту добу захворювання (чутливість — 90,0%, специфічність — 45,2%).

**Висновки.** Вміст нейронспецифічної енолази у сироватці крові на 10-ту добу МПІІ більш інформативний для прогнозування рівня інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна на 180-ту добу захворювання (AUC = 0,74), ніж рівня функціональної незалежності за індексом Бартел (AUC = 0,64,  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** півкульний ішемічний інсульт, нейронспецифічна енолаза, прогноз.

Мозкові інсульти — важлива проблема сучасної мангіоневрології. Це обумовлено високими показниками поширеності, захворюваності, інвалідизації та смертності. У світі ця проблема є актуальною, а її дослідження належить до пріоритетних [6, 8].

Інсульт — це захворювання, залежне від віку. В осіб віком понад 50 років з кожним наступним десятиріччям його частота зростає, що певною мірою спричинено збільшенням тривалості життя населення. Важливим показником вікового складу є медіанний вік, що ділить населення планети навпіл [1, 9]. Якщо у 1950 р. медіанний вік насе-

лення становив 24 роки, то у 2012 р. — 29. Прогнозують, що до 2050 р. він зросте до 36 років. Таким чином, зсув медіанного віку до старших вікових груп пришвидшиться, що свідчить про старіння населення планети.

Мозковий ішемічний інсульт — це «глобальна епідемія». Згідно з даними ВООЗ, з 2005 до 2030 р. прогнозується збільшення частоти виникнення мозкових інсультів (МІ) на 43,8%. Мозковий ішемічний інсульт посідає друге місце у структурі причин смертності та перше місце — у структурі причин інвалідизації дорослого населення більшості країн [11].

У світі щорічно фіксують у середньому 16,8 млн МІ. За прогнозами експертів ВООЗ, якщо ситуація

© С. О. Медведкова, 2017

не зміниться, то у 2030 р. цей показник становитиме 23 млн, а 7,8 млн осіб помруть унаслідок МІ. Із 77 млн осіб, котрі перенесуть МІ, більшість будуть інвалідами, що спричинить великі соціально-економічні втрати у суспільстві [4].

В Україні у 2015 р. зареєстровано 96 319 випадків МІ, або 274,0 випадки на 100 тис. населення, що значно перевищує показники в європейських країнах (200,0 випадків на 100 тис. населення) [2].

Одним із пріоритетних напрямів у боротьбі з мозковими катастрофами є реабілітація, яка впливає на зниження інвалідизації пацієнтів, котрі перенесли інсульт [3, 12].

Основними принципами реабілітації є:

- ранній початок;
- тривалість та системність;
- етапність;
- комплексність;
- активна участь хворого та членів родини.

Основні завдання реабілітації:

- відновлення або поліпшення порушених функцій;
- соціальна адаптація та профілактика постінсультних ускладнень;
- вторинна профілактика інсультів.

Обсяг та інтенсивність реабілітаційних заходів (реабілітаційна програма) слід обирати індивідуально залежно від ступеня тяжкості неврологічних порушень, психосоматичного стану та багатьох інших чинників. Реабілітаційну програму слід проводити у спеціальних реабілітаційних відділеннях [5, 10].

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених постінсультній реабілітації хворих, мало вивчені питання прогнозування перебігу та наслідків постінсультних періодів, особливо раннього відновного періоду (перші 6 міс після інсульту), оскільки він є найсприятливішим для відновлення втрачених функцій [7].

**Мета роботи** — розробити критерії прогнозування функціонального наслідку раннього відновного періоду мозкового півкульного ішемічного інсульту за рівнем у сироватці крові нейронспецифічної енолази.

### Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-інструментально-лабораторне обстеження 72 пацієнтів (55 чоловіків та 17 жінок, середній вік —  $(57,4 \pm 1,2)$  року) з мозковим півкульним ішемічним інсультом (МПІ) у ранній відновний період захворювання.

Критерії залучення в дослідження: 1) наявність підтвердженого за даними клінічного та комп'ютерно-томографічного дослідження МПІ; 2) госпіталізація в перші 24 год після дебюту захворювання; 3) наявність підписаної форми інформованої згоди на участь у дослідженні. Із дослідження виключали пацієнтів з гострими порушеннями мозко-

вого кровообігу в анамнезі, геморагічною трансформацією інфаркту мозку, поєднаним інсультом, наявністю 2 та більше осередків ураження, соматичної патології в стадії декомпенсації та онкологічної патології.

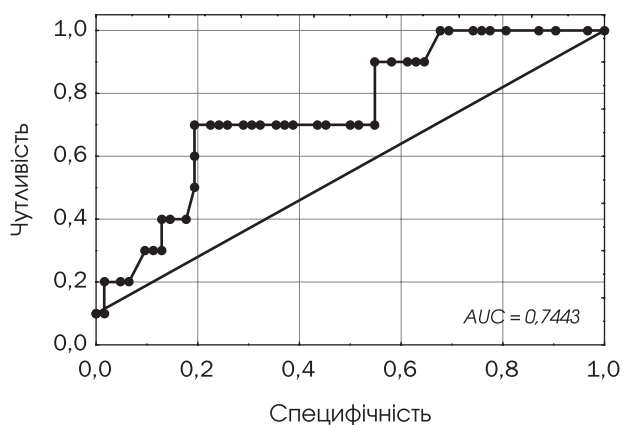
Усім хворим проводили об'єктивізацію рівня неврологічного дефіциту за National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), ступеня функціональної незалежності за індексом Бартел та рівня інвалідизації за модифікованою шкалою Пенкіна (МШР) на 10, 30, 90 та 180-ту добу захворювання. Церебральні структури візуалізували з використанням комп'ютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Німеччина).

На 10-ту добу після дебюту МПІ проводили визначення в сироватці крові концентрації нейронспецифічної енолази (NSE) методом імуноферментного аналізу в лабораторії імуноферментних досліджень відділу молекулярної фармакології та функціональної біохімії Учбового медико-лабораторного центру (УМЛЦ) Запорізького державного медичного університету. Як первинні кінцеві точки розглядали оцінку на 180-ту добу МПІ з бали за МШР та < 100 балів за індексом Бартел.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серійний номер AXXR712D-833214FAN5). Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення та стандартної похибки середнього значення ( $M \pm m$ ), а також у вигляді медіани та міжквартильного розмаху ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для визначення міжгрупових відмінностей використовували критерій Манна — Уїтні, для розробки критеріїв прогнозування — ROC-аналіз.

### Результати та обговорення

Відносно несприятливі варіанти функціонального наслідку раннього відновного періоду МПІ у ви-



**Рисунок.** ROC-аналіз інформативності концентрації нейронспецифічної енолази в сироватці крові на 10-ту добу мозкового ішемічного інсульту півкульного для прогнозування рівня інвалідизації за модифікованою шкалою Пенкіна на 180-ту добу захворювання

гляді значень  $\geq 3$  бали за МШР та  $< 100$  балів за індексом Бартел на 180-ту добу МПІІ зареєстровано у 10 (13,9%) та 12 (16,7%) пацієнтів відповідно.

Установлено, що хворі на МПІІ, у яких оцінка за МШР на 180-ту добу захворювання становила  $\geq 3$  бали, мали вищий рівень НСЕ у сироватці порівняно з пацієнтами з оцінкою за МШР  $< 3$  балів (3,54 [2,29; 4,44] порівняно з 1,56 [0,59; 2,58] мкг/л,  $p < 0,05$ ).

Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження К. Лу та співавт. (2015), в якому доведено прогностичне значення НСЕ у хворих на МІ [7].

Статистично значущих відмінностей за рівнем НСЕ між пацієнтами, у яких оцінка за індексом Бартел на 180-ту добу захворювання становила  $< 100$  балів, та пацієнтами з оцінкою 100 балів не виявлено.

За результатами ROC-аналізу (рисунок) встановлено, що рівень НСЕ  $> 1,4$  мкг/л на 10-ту добу МПІІ є предиктором значення  $\geq 3$  бали за МШР на

180-ту добу захворювання (чутливість — 90,0%, специфічність — 45,2%).

Вміст НСЕ був менш інформативним для прогнозування рівня функціональної незалежності за індексом Бартел (AUC = 0,64,  $p < 0,05$ ).

### Висновки

Концентрація нейронспецифічної енолази у сироватці крові на 10-ту добу мозкового півкульного ішемічного інсульту більш інформативна для прогнозування рівня інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна на 180-ту добу захворювання (AUC = 0,74), ніж рівня функціональної незалежності за індексом Бартел (AUC = 0,64,  $p < 0,05$ ).

Рівень нейронспецифічної енолази у сироватці крові  $> 1,4$  мкг/л на 10-ту добу мозкового ішемічного півкульного інсульту є предиктором оцінки  $\geq 3$  бали за модифікованою шкалою Ренкіна на 180-ту добу захворювання (чутливість — 90,0%, специфічність — 45,2%).

Конфлікту інтересів немає.

### Література

1. Мищенко Т.С. Епідеміологія захворювань нервової системи в Україні // Укр. вісн. психоневрол. — 2015. — Т. 23, вип. 3 (84). — С. 151—152.
2. Мищенко Т.С. Епидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Укр. вісн. психоневрол. — 2017. — Т. 25, вип. 1 (90). — С. 22—24.
3. Fardoun H. M., Mashat A. S. Technologies solutions schemes for patients' rehabilitation. methodologies, models and algorithms // Methods Inf Med. — 2017. — Vol. 56(2). — P. 83—87. doi: 10.3414/ME17-14-0002. Epub 2017 Feb 28.
4. Huang S. W., Chi W. C., Chang K. H. et al. World health organization disability assessment schedule 2.0 as an objective assessment tool for predicting return to work after a stroke // Disabil Rehabil. — 2017. — P. 1—6. doi: 10.1080/09638288.2017.1342280.
5. Li H. T., Huang J. J., Pan C. W. et al. Inertial sensing based assessment methods to quantify the effectiveness of post-stroke rehabilitation // 2015. — Vol. 15(7). — P. 16196—16209. Epub 2015 Jul 6.
6. Li W. A., Geng X., Ding Y. Stroke is a global epidemic: new developments in clinical and translational cerebrovascular diseases research // Neurol. Res. — 2017. — Vol. 39(6). — P. 475—476. doi: 10.1080/01616412.2017.1330307.
7. Lu K., Xu X., Cui S. et al. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis // J. Neurol. Sci. — 2015. — Vol. 359(1—2). — P. 202—206. doi: 10.1016/j.jns.2015.10.034. Epub 2015 Oct 21.
8. Mendis S., Norrving B., Davis S. World Health Organization working with the World Stroke Organization / Civil Society in the combat of stroke // Stroke. — 2014. — Vol. 45(10). — e206—7. Epub 2014 Sep 2.
9. Mendis S., Davis S., Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014. — one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease // Stroke. — 2015. — Vol. 46(5). — e121—2. Epub 2015 Apr 14.
10. Stinear C. M., Byblow W. D., Ackerley S. J. et al. Predicting recovery potential for individual stroke patients increases rehabilitation efficiency // Stroke. — 2017. — Vol. 48(4). — P. 1011—1019. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015790. Epub 2017 Mar 9.
11. Thrift A. G., Thayabaranathan T., Howard G. et al. Global stroke statistics // Int. J. Stroke. — 2017. — Vol. 12(1). — P. 13—32. Epub 2016 Oct 28.
12. Walker M. F., Hoffmann T. C., Brady M. C. et al. Improving the development, monitoring and reporting of stroke rehabilitation research: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable // Int. J. Stroke. — 2017. — Vol. 12(5). — P. 472—479. doi: 10.1177/1747493017711815.

С. А. МЕДВЕДКОВА

Запорожский государственный медицинский университет

### Прогнозирование функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового полушарного ишемического инсульта по уровню нейронспецифической энолазы в сыворотке крови

**Цель** — разработать критерии прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового полушарного ишемического инсульта (МПІІІ) на основании определения уровня в сыворотке крови нейронспецифической энолазы (НСЭ).

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-інструментально-лабораторне обстеження 72 хворих (середній вік —  $57,4 \pm 1,2$  років) в ранній відновлювальний період МПІІ з використанням шкали NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), індекса Бартел, модифікованої шкали Ренкіна (МШР) на 10, 30, 90 і 180-і дні захворювання, а також комп'ютерної томографії головного мозку. Рівень НСЭ в сироватці крові визначали на 10-і дні захворювання. Для розробки критеріїв прогнозування використовували ROC-аналіз.

**Результати.** Установлено, що хворі МПІІ, у яких оцінка по МШР на 180-і дні захворювання становила  $\geq 3$  бала, мали більш високий рівень НСЭ в сироватці по порівнянню з пацієнтами з оцінкою по МШР  $< 3$  бала ( $3,54$  ( $2,29$ ;  $4,44$ ) мкг/л проти  $1,56$  ( $0,59$ ;  $2,58$ ) мкг/л,  $p < 0,05$ ). Рівень НСЭ  $> 1,4$  мкг/л на 10-і дні МПІІ являється предиктором значення  $\geq 3$  бала по МШР на 180-і дні захворювання (чутливість —  $90,0\%$ , специфічність —  $45,2\%$ ).

**Висновки.** Вміст в сироватці крові нейронспецифічної енолази на 10-і дні МПІІ є більш інформативним для прогнозування рівня інвалідизації по модифікованій шкалі Ренкіна на 180-і дні захворювання ( $AUC = 0,74$ ), ніж рівня функціональної незалежності по індексу Бартел ( $AUC = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** полушарний ішемічний інсульт, нейронспецифічна енолаза, прогноз.

S. O. MEDVEDKOVA

Zaporizhzhia State Medical University

## Prediction of functional output in early recovery period of cerebral hemispheric ischemic stroke based on the determining of serum level of neuron specific enolase

**Objective** — to develop the criteria for prediction of functional output in early recovery period of cerebral hemispheric ischemic stroke based on the determining of serum level of neuron specific enolase.

**Methods and subjects.** Complex clinical instrumental-laboratory research was done among 72 patients (mean age of patients is  $57.4 \pm 1.2$  years) in early recovery period of CHIS using National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale on the 10th, 30th, 90th and 180th day of disease, computed tomography of the brain. The level of neuron specific enolase in blood serum was determined on the 10th day of disease. ROC-analysis was used for the development of criteria for prediction.

**Results.** It was defined that among the patients with CHIS, whose indexes according to modified Rankin Scale (mRS) on the 180th day of disease were  $\geq 3$  points differed by higher level of neuron specific enolase (NSE) in comparison with the patients with indexes as for mRS  $3 < \text{points}$  ( $3.54$  ( $2.29$ ;  $4.44$ ) mkg/l against  $1.56$  ( $0.59$ ;  $2.58$ ) mkg/l,  $p < 0.05$ ); level of NSE  $> 1.4$  mkg/l on the 10th day of CHIS is the predictor of indexes  $\geq 3$  points following mRS on the 180th day of disease (sensitivity =  $90.0\%$ , specificity =  $45.2\%$ );

**Conclusions.** Serum level of neuron specific enolase on the 10th day of CHIS is more informative for prediction of the disability level following modified Rankin's scale on the 180th of disease ( $AUC = 0.74$ ) than the level of functional independence as for Barthel Index ( $AUC = 0.64$ ,  $p < 0.05$ ).

**Key words:** hemispheric ischemic stroke, neuron specific enolase, prediction.



М. М. ПРОКОПІВ<sup>1</sup>, С. В. РОГОЗА<sup>1</sup>, Л. М. ТРЕПЕТ<sup>2</sup>,  
Л. О. ВАКУЛЕНКО<sup>2</sup>, С. Р. ПЕЛЕШОК<sup>3</sup>, Ю. Д. КАРНАУХ<sup>4</sup>,  
Г. М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА<sup>4</sup>, М. А. ЦАРЮК<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

<sup>3</sup> Київська міська клінічна лікарня № 3

<sup>4</sup> Київська міська клінічна лікарня № 4

<sup>5</sup> Київська міська клінічна лікарня № 5

## Коморбідність мозкового інсульту за результатами прагматичного спостереження у м. Києві

**Мета** — вивчити коморбідність та чинники ризику виникнення мозкового інсульту в популяції хворих м. Києва.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 1575 хворих з гострим мозковим інсультом (з них 42,6% чоловіків) віком від 26 до 100 років (середній вік — (70,5 ± 10,7) року), які були госпіталізовані в період з 1 червня до 31 грудня 2016 р. до неврологічних відділень м. Києва. Коморбідність вивчали із використанням індексу коморбідності Чарлсон.

**Результати.** Встановлено, що у 1102 (71,5%) обстежених пацієнтів інсульт виник вперше. Переважали пацієнти віком 60 років і старші (84,1%). Коморбідну патологію виявлено у 97,7% пацієнтів. Діапазон значень за індексом Чарлсон — від 1 до 8 балів. Пацієнти з мозковим інсультом, який виник уперше, мали нижче значення індексу Чарлсон (у середньому — (3,5 ± 1,5) бала) порівняно з пацієнтами, котрі перенесли повторний мозковий інсульт ((3,8 ± 1,4) бала,  $p < 0,01$ ). Значущо вищі значення індексу Чарлсон мали хворі з ішемічним інсультом порівняно з хворими з геморагічним інсультом ( $p = 0,012$ ). Групи хворих із високим і низьким рівнем коморбідності за індексом Чарлсон статистично значущо відрізнялися за оцінкою за шкалою ком Глазго ( $p < 0,01$ ), тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ( $p < 0,01$ ) і тривалістю лікування в умовах неврологічного стаціонару ( $p = 0,38$ ). Лише 49% хворих із оцінкою за індексом Чарлсон  $\geq 2$  бали мали сприятливий наслідок за модифікованою шкалою Ренкіна в гострий період інсульту порівняно із 83% пацієнтів, у яких індекс Чарлсон становив  $\leq 1$  бал ( $p < 0,01$ ). Ризик летального наслідку в гострий період інсульту був пов'язаний з рівнем коморбідності за індексом Чарлсон ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Коморбідність, оцінена за індексом Чарлсон, пов'язана з тяжким перебігом та несприятливими наслідками гострого періоду мозкового інсульту. З огляду на велику поширеність серцевої патології у хворих з мозковим інсультом, більшу увагу слід приділяти профілактичним заходам, зокрема лікуванню первинного ураження серцево-судинної системи, та просвітницькій роботі серед населення.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, епідеміологія, коморбідність, індекс коморбідності Чарлсон, чинники ризику, наслідки.

За даними офіційної статистики Київського міського наукового інформаційно-аналітичного центру медичної статистики та Головного управління статистики в м. Києві, останніми роками спостерігалася тенденція до збільшення кількості випадків інсульту. Впродовж 2016 р. у комунальних за-

кладах м. Києва отримали лікування 7424 пацієнти із гострими порушеннями мозкового кровообігу, з них вперше виявлених 5829 випадків: 5079 осіб із інсультом, 750 — із транзиторною ішемічною атакою. Серед виявлених інсультів ішемічних було 6597 (88,8%), геморагічних — 799 (10,7%), неуточнених — 28 (0,37%) [2]. Проблема мозкового інсульту полягає не лише у високій захворюваності, а й у його наслідках. Так, в Україні реєструють по-

© М. М. Прокопів, С. В. Рогоза, Л. М. Трепет, Л. О. Вакулєнко,  
С. Р. Пелешок, Ю. Д. Карнаух, Г. М. Літовальцева, М. А. Царюк, 2017

над 37 % випадків смерті від інсульту, близько 22 % хворих стають інвалідами, лише 10—20 % повертаються до праці [3]. У м. Києві у 2016 р. летальність від ішемічного інсульту становила 15,70 %, від геморагічного — 39,74 % [2]. Такі дані свідчать не лише про медичне, а й про соціальне та економічне значення мозкового інсульту.

Коморбідність як існування двох або більше синдромів чи захворювань, які патогенетично взаємопов'язані або збігаються у часі, в одного пацієнта незалежно від активності кожного з них [15] часто трапляється в медичній практиці. Останніми роками проблема коморбідності у хворих з мозковим інсультом привертає дедалі більше уваги як вітчизняних [1, 6], так і зарубіжних науковців [7, 8, 10, 11, 12], оскільки наявність супутньої патології може значною мірою впливати на клінічну картину та перебіг інсульту, характер і тяжкість ускладнень, погіршує якість життя хворого, обмежує та ускладнює лікування.

Для вирішення цих питань і з метою поліпшення якості надання допомоги хворим у м. Києві під егідою Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації було організовано проведення прагматичного спостереження за хворими з мозковим інсультом.

**Мета роботи** — вивчити коморбідність та чинники ризику виникнення мозкового інсульту у популяції хворих м. Києва.

### Матеріали і методи

Дослідження проведене на базі неврологічних відділень та відділень цереброваскулярної патології київських міських клінічних лікарень № 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 18 та Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Вивчали всі випадки мозкового інсульту у хворих, госпіталізованих у зазначені відділення в період з 1 червня до 31 грудня 2016 р. Використовували розроблену реєстраційну карту випадку інсульту для прагматичного спостереження, яку заповнював лікуючий лікар на підставі даних анамнезу, медичної документації та результатів огляду хворого. У карту заносили демографічні показники, чинники судинного ризику, інформацію щодо наявності супутньої патології, терміни та обставини госпіталізації пацієнтів, виконання Уніфікованого клінічного протоколу надання допомоги (обсяг обстежень, лікувальні та профілактичні заходи) [4, 5]. Із чинників ризику інсульту вивчали кардіологічну патологію, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, тютюнопаління, наявність стресів. Діагноз супутньої патології вважали уточненим, якщо запис про нього був наявний у висновку лікаря відповідної спеціальності в історії стаціонарного хворого.

Коморбідність у хворих з мозковим інсультом вивчали із використанням індексу Чарлсон (ІЧ) [9], модифікованого L. B. Goldstein та співавт. [12]. ІЧ являє собою бальну систему оцінки (від 0 до 40

балів) наявності супутніх захворювань і станів (категорій) (табл. 1).

При розрахунку ІЧ підсумовують вагові коефіцієнти, які відповідають наявній супутній патології, та додають один бал на кожні 10 років життя у разі перевищення пацієнтом 40-річного віку (тобто у 50 років — 1 бал, у 60 років — 2 бали тощо). За ІЧ 1-річний ризик настання летального наслідку в разі відсутності коморбідності оцінюють у 12 %, у разі 1—2 балів — 26 %, 3—4 бали — 52 %, 5 балів і більше — 85 %. Згідно з отриманими результатами пацієнтів було розподілено на групи з низькою (0—1 бали за ІЧ) та високою (2 бали і більше) коморбідністю [12].

Для оцінки стану свідомості використовували шкалу ком Глазго. Тяжкість інсульту оцінювали за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) у день госпіталізації та у день виписки пацієнта зі стаціонару. Ступінь інвалідизації оцінюва-

Т а б л и ц я 1  
Частота категорій індексу Чарлсон у структурі коморбідної патології у хворих з мозковим інсультом

Категорії індексу Чарлсон	Ваговий коефіцієнт	Частота
Інфаркт міокарда	1	140 (9,1 %)
Серцева недостатність	1	847 (54,9 %)
Захворювання периферичних судин	1	12 (0,7 %)
Деменція	1	3 (0,2 %)
Бронхіальна астма	1	3 (0,2 %)
Хронічне обструктивне захворювання легень	1	7 (0,5 %)
Захворювання сполучної тканини	1	5 (0,3 %)
Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки	1	—
Хронічні захворювання печінки (без портальної гіпертензії)	1	3 (0,2 %)
Цукровий діабет	1	363 (23,5 %)
Хронічна ниркова патологія (середньої тяжкості, тяжка)	2	14 (0,9 %)
Цукровий діабет, ускладнений органічним ураженням	2	5 (0,3 %)
Пухлина	2	34 (2,2 %)
Гострий і хронічний лімфо- або мієлолейкоз	2	—
Лімфома	2	1 (0,06 %)
Хронічні захворювання печінки (з портальною гіпертензією)	3	—
Злоякісне новоутворення з метастазуванням	6	—
СНІД	6	—

ли за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) на 21-шу добу захворювання та/або на день виписки зі стаціонару. Сприятливим функціональним наслідком вважали досягнення 0—2 балів за МШР на 21-шу добу захворювання, несприятливим — 3—5 балів [17].

Проведено аналіз 1575 реєстраційних карток випадків гострого мозкового інсульту. У 33 (2,1%) картках були відсутні демографічні показники (вік та/або стать). До подальшого аналізу залучено дані 1542 хворих віком від 26 до 100 років (середній вік —  $(70,5 \pm 10,7)$  року), з них 657 (42,6%) чоловіків та 885 (57,4%) жінок. Діагноз інсульту встановлювали згідно з критеріями ВООЗ на підставі детального неврологічного огляду та/або результатів нейровізуалізації (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) головного мозку. Загалом нейровізуалізацію проведено 1251 (81,1%) пацієнту.

Первинну базу даних сформовано з допомогою програми Microsoft Excel 2010. Статистичний аналіз даних проводили з використанням програми SPSS 23.0. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою методу Шапіро—Уїлка. Кількісні ознаки, які мали нормальний розподіл, описували як середнє арифметичне значення (M) і середньоквадратичне відхилення (SD), а ті, які не мали нормального розподілу, — як медіану (Me) і міжквартильний інтервал (Q1; Q3). Для аналізу якісних параметрів використовували частотні характеристики. Для порівняння якісних ознак застосовували критерій  $\chi^2$ . Для порівняння середніх значень у двох непов'язаних групах, які не мали нормального розподілу, використовували U-критерій Манна—Уїтні (U). Статистичну значущість результатів визначали з граничним ризиком похибки не вище ніж 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результати та обговорення

У 1102 (71,5%) пацієнтів мозковий інсульт виник уперше у віці від 26 до 100 років, середній вік —  $(70,3 \pm 10,8)$  року. Повторний інсульт реєстрували у пацієнтів віком від 43 до 95 років, середній вік —  $(71,7 \pm 10,0)$  року. Ішемічний характер інсульту діагностували у 1238 (86,1%) хворих, геморагічний — у 121 (7,8%), змішаний характер інсульту (наявність ішемічного та геморагічного осередку інсульту одночасно) — у 17 (1,1%), геморагічну трансформацію ділянки інфаркту мозку — у 19 (1,2%), неуточнений характер інсульту — у 57 (3,7%). Встановлено, що частка ішемічного інсульту переважала в усіх вікових групах як у чоловіків, так і у жінок. Частка хворих з геморагічним інсультом була максимальною у чоловіків похилого віку — 9,8% і в подальшому зменшувалася, тоді як у жінок різних вікових груп цей показник був на одному рівні — 7,6—8,4%. Випадки змішаного інсульту або геморагічної трансформації вогнища інфаркту реєстрували переважно у пацієнтів похилого та старечого віку обох статей.

Найбільш вагомим чинником судинного ризику була артеріальна гіпертензія в анамнезі у 1465 (95%) пацієнтів. З інших чинників ризику інсульту виявлено порушення ліпідного обміну у 463 (30%) хворих, фібриляцію передсердь — у 451 (29,2%), цукровий діабет — у 368 (23,9%), тютюнокуріння — у 199 (12,9%), інфаркт міокарда в анамнезі — у 140 (9,1%), хронічний або гострий стрес напередодні інсульту — у 138 (9%) пацієнтів.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що 1506 (97,7%) обстежених пацієнтів мали коморбідну патологію із діапазоном значень за ІЧ від 1 до 8 балів (у середньому —  $(3,54 \pm 1,4)$  бала). Решта пацієнтів отримали 0 балів за ІЧ, серед них у 28 осіб інсульт стався вперше в житті (рис. 1).

Пацієнти з мозковим інсультом, який виник вперше, мали нижчі показники коморбідності за ІЧ (у середньому  $(3,5 \pm 1,5)$  бала) порівняно з пацієнтами, котрі перенесли повторний мозковий інсульт ( $(3,8 \pm 1,4)$  бала,  $p < 0,01$  за U-критерієм). За віком групи пацієнтів з первинним і повторним інсультом статистично значущо не відрізнялися ( $p > 0,05$  за U-критерієм). Виявлено вплив коморбідної патології на тяжкість інсульту та рівень пригнічення свідомості у першу добу захворювання (табл. 2).

Групи хворих із різним рівнем коморбідності за ІЧ статистично значущо відрізнялися за оцінкою за шкалою ком Глазго ( $p < 0,01$  за U-критерієм) і тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $p < 0,01$  за U-критерієм), що впливало на терміни лікування в умовах неврологічного стаціонару ( $p = 0,038$ ; див. табл. 2).

Аналіз коморбідності у пацієнтів з різними типами інсульту виявив, що статистично значущо вищі показники за ІЧ мали хворі з ішемічним інсультом порівняно з хворими з геморагічним інсультом (середні значення —  $(3,56 \pm 1,49)$  та  $(3,26 \pm 1,42)$  бала відповідно,  $p = 0,012$  за U-критерієм). У доступній літературі ми не знайшли пояснення отриманим даним, хоча нижчі показники коморбідності у хворих із внутрішньомозковим крововиливом були отримані також іншими до-

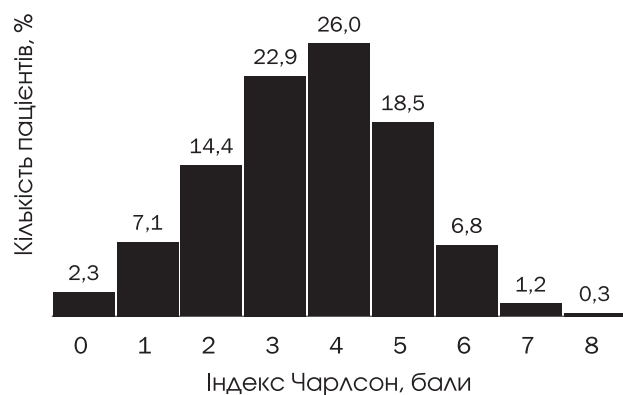


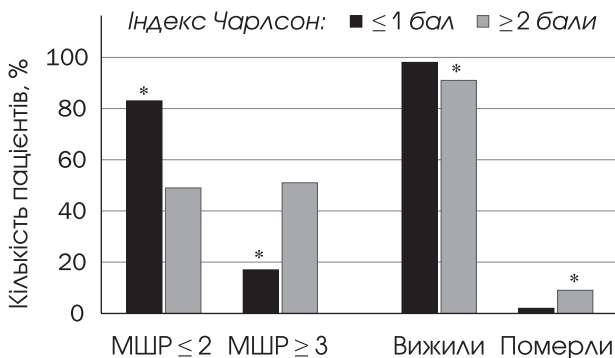
Рис. 1. Розподіл обстежених пацієнтів за величиною індексу Чарлсон

Таблиця 2

Характеристика стану свідомості та тяжкості інсульту в пацієнтів з різним рівнем коморбідності за індексом Чарлсон (M ± SD)

Показник	Коморбідність	
	Низька (0—1 балів)	Висока (≥ 2 бали)
Стан свідомості за шкалою ком Глазго, бали (M ± SD)	14,6 ± 0,8	13,6 ± 2,3*
Тяжкість інсульту за шкалою NIHSS, бали (Me [Q1; Q3])	6,0 [4,0; 11,0]	10 [6,0; 17,0]*
Тривалість лікування в стаціонарі, дні (M ± SD)	12,4 ± 6,1	13,3 ± 6,2**

\*  $p < 0,01$ ; \*  $p = 0,038$  (U-критерій).



\* $p < 0,01$

**Рис. 2.** Взаємозв'язок між індексом Чарлсон та оцінкою за МШР у день виписування і виживанням хворих у гострий період мозкового інсульту

слідниками [6]. Нижчу коморбідність у хворих з геморагічним інсультом можна пояснити різною частотою коморбідних станів, які входять до складу ІЧ. Так, у хворих на цукровий діабет частка ішемічного інсульту становить близько 90% [13, 19]. У нашому дослідженні цукровий діабет частіше реєстрували у пацієнтів з ішемічним інсультом, ніж у пацієнтів з геморагічним інсультом, — 24,5 і 19,0% випадків відповідно ( $p < 0,05$  за  $\chi^2$ -тестом). У пацієнтів із серцевою недостатністю ризик виникнення ішемічного інсульту у 2—3 рази вищий, ніж в осіб без такої [14]. Серед обстежених нами пацієнтів серцеву недостатність зафіксовано у 56% хворих з ішемічним інсультом та у 41,3% хворих з геморагічним інсультом ( $p = 0,01$  за  $\chi^2$ -тестом). Злоякісні новоутворення в анамнезі мали 34 (2,2%) пацієнти, з них у 31 хворого підтверджені

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М. П.; збір матеріалу — Л. Т., Л. В., С. П., Ю. К., Г. Л., М. Ц.; обробка матеріалу, написання і редагування тексту — М. П., С. Р.; статистичне опрацювання даних — С. Р.

## Література

1. Глушко А. В., Литвиненко Н. В. Клініко-параклінічні особливості перебігу геморагічного інсульту при приєднанні супутньої патології у мешканців міста Полтави // Міжнар. неврол. журн. — 2016. — № 3. — С. 141—141.
2. Прокопів М. М. Аналіз роботи неврологічної служби дорослої мережі м. Києва за 2016 р. // Укр. неврол. журн. — 2017. — № 1. — С. 82—86.
3. Ревенько І. Л. Епідеміологія інсульту в Україні // Запороз. мед. журн. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 42—47.

4. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (Внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)». Додаток до Наказу Міністерства охорони здоров'я України 17.04.2014 № 275 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті» [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
5. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 03.08.2012 № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» [Електронний ресурс] // Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
6. Філіпцев О. О. Кореляційні співвідношення індексу оцінки соматичної патології з тяжкістю перебігу найгострішого періоду мозкового інсульту // Буковин. мед. вісн. — 2012. — Т. 16, № 3 (63), Ч. 1. — С. 113—117.
7. Bar V., Hemphill J. H. Charlson Comorbidity Index adjustment in intracerebral hemorrhage // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 2944—2946.
8. Bushnell C. D., Lee J., Duncan P. W., Newby L. K. et al. Impact of comorbidities on ischemic stroke outcomes in women // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39 (7). — P. 2138—2140.
9. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic Dis.* — 1987. — Vol. 40. — P. 373—383.
10. Denti L., Artoni A., Casella M., Giambanco F. et al. Validity of the modified Charlson Comorbidity Index as predictor of short-term outcome in older stroke patients // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 24 (2). — P. 330—336.
11. Falsetti L., Viticchi G., Tarquinio N. et al. Charlson comorbidity index as a predictor of in-hospital death in acute ischemic stroke among very old patients: a single-cohort perspective study // *Neurol. Sci.* — 2016. — Vol. 37 (9). — P. 1443—1448.
12. Goldstein L. B., Samsa G. P., Matchar D. B., Horner R. D. Charlson index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 1941—1945.
13. Hankey G. J., Anderson N. E., Ting R. et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 84. — P. 281—287.
14. Häusler K. G., Laufs U., Endres M. Neurological aspects of chronic heart failure // *Nervenarzt*. — 2011. — Bd. 82 (6). — S. 733—742.
15. Kraemer H. S. Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat. Med.* — 1995. — Vol. 14. — P. 721—723.
16. Navi B. B., Reiner A. S., Kamel H. et al. Association between incident cancer and subsequent stroke // *Ann. Neurol.* — 2015. — Vol. 77 (2). — P. 291—300.
17. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis // *Scottish Med. J.* — 1957. — Vol. 2. — P. 200—213.
18. Rogers L. R. Cerebrovascular complications in patients with cancer // *Semin. Neurol.* — 2010. — Vol. 30 (3). — P. 311—319.
19. Tun N. N., Arunagirinathan G., Munshi S. K., Pappachan J. M. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update // *World J. Diabetes*. — 2017. — Vol. 8 (6). — P. 235—248.

М. М. ПРОКОПИВ<sup>1</sup>, С. В. РОГОЗА<sup>1</sup>, Л. Н. ТРЕПЕТ<sup>2</sup>, Л. А. ВАКУЛЕНКО<sup>2</sup>,  
С. Р. ПЕЛЕСОК<sup>3</sup>, Ю. Д. КАРНАУХ<sup>4</sup>, Г. Н. ЛИТОВАЛЬЦЕВА<sup>4</sup>, М. Л. ЦАРЮК<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>Александровская клиническая больница г. Киева

<sup>3</sup>Киевская городская клиническая больница № 3

<sup>4</sup>Киевская городская клиническая больница № 4

<sup>5</sup>Киевская городская клиническая больница № 5

## Коморбидность мозгового инсульта по результатам прагматического наблюдения в г. Киеве

**Цель** — изучить коморбидность и факторы риска возникновения мозговых инсультов в популяции больных г. Киева.

**Материалы и методы.** Обследованы 1575 пациентов с острым мозговым инсультом (з них 42,6% мужчин) в возрасте от 26 до 100 лет (средний возраст — (70,5 ± 10,7) года), которые были госпитализированы в период с 1 июня по 31 декабря 2016 г. в неврологические отделения г. Киева. Коморбидность изучали с использованием индекса Чарлсон.

**Результаты.** Установлено, что у 1102 (71,5%) обследованных пациентов инсульт развился впервые. Возраст большинства пациентов составил 60 лет и старше (84,1%). Коморбидная патология имела место у 97,7% пациентов. Диапазон значений индекса Чарлсон — от 1 до 8 баллов. У пациентов с мозговым инсультом, возникшим впервые, значения индекса Чарлсон были значительно ниже (в среднем — (3,5 ± 1,5) балла) по сравнению с пациентами, перенесшими повторный мозговой инсульт ((3,8 ± 1,4) балла,  $p < 0,01$ ). Значимо более высокие значения индекса Чарлсон были у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с геморрагическим инсультом ( $p = 0,012$ ). Группы пациентов с высоким и низким уровнями коморбидности статистически значимо отличались по оценке по шкале ком Глазго ( $p < 0,01$ ), тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ( $p < 0,01$ ) и длительности лечения в условиях неврологического стационара ( $p = 0,38$ ). Лишь у 49% пациентов с индексом Чарлсон  $\geq 2$  балла отмечен благоприятный функциональный исход в острый период инсульта по сравнению с 83% пациентов, у которых величина индекса Чарлсон составила  $\leq 1$  балл ( $p < 0,01$ ). Риск летального исхода в острый период инсульта был связан с уровнем коморбидности по индексу Чарлсон ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Коморбидность, оцененная по индексу Чарлсон, связана с тяжелым течением и неблагоприятным исходом в острый период мозгового инсульта. Учитывая высокую распространенность сердечной патологии у больных с мозговым инсультом, следует уделять больше внимания профилактическим мерам, в частности лечению первичного поражения сердечно-сосудистой системы, и просветительной работе среди населения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, геморрагический инсульт, эпидемиология, коморбидность, индекс коморбидности Чарлсон, факторы риска, исходы.

M. M. PROKOPIV <sup>1</sup>, S. V. ROHOZA <sup>1</sup>, L. M. TREPET <sup>2</sup>, L. O. VAKULENKO <sup>2</sup>,  
S. R. PELESHOK <sup>4</sup>, Yu. D. KARNAUKH <sup>4</sup>, H. M. LITOVALTSEVA <sup>4</sup>, M. L. TSARIUK <sup>5</sup>

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

<sup>3</sup> Kyiv City Clinical Hospital N3

<sup>4</sup> Kyiv City Clinical Hospital N4

<sup>5</sup> Kyiv City Clinical Hospital N5

## Comorbidity of cerebral stroke based on pragmatic observation in Kyiv

**Objective** — to study comorbidity and risk factors of cerebral strokes and acute failure of cerebral blood circulation among patients in Kyiv hospitals.

**Methods and subjects.** The study included an examination of 1.575 patients with acute cerebral stroke (males 42.6%) aged 26 to 100 years old (mean age  $70.5 \pm 10.7$  years) who were hospitalized from June 1 to December 31, 2016 to neurological departments in the city of Kyiv. Medical comorbidity in stroke patients was assessed using the modified Charlson Comorbidity Index (CCI).

**Results.** It has been established that in 71.5% of the examined patients, stroke occurred for the first time in their life. Patients aged 60 years and older dominated (84.1%). In this cohort of stroke patients comorbid conditions were in 97.7%, with CCI scores ranging from 0 to 8. Patients with primary stroke had lower rate of comorbidity —  $3.5 \pm 1.5$  points, compared with patients who suffered repeated stroke —  $3.8 \pm 1.4$  points; the difference in the rates was statistically significant ( $p < 0.01$ ). Patients with ischemic stroke had higher CCI rate compared with patients with hemorrhagic stroke ( $p = 0.012$ ). Patients with high and low levels of comorbidity had a statistically significant difference in scores on the Glasgow coma scale ( $p < 0.01$ ), severity of neurologic deficits in the NIHSS scale ( $p < 0.01$ ), and duration of treatment in a neurological department ( $p = 0.038$ ). Only 49% of patients with  $CCI \geq 2$  achieved a modified Rankin Scale score of 2 or better at discharge compared with 83% of patients with  $CCI \leq 1$  ( $p < 0.01$ ). The risk of a death in the acute period of a stroke was related to the level of comorbidity by the CCI ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Medical comorbidities as measured by the CCI influence severity of stroke and short-term outcome after stroke. In order to improve the quality of care for patients with cerebral stroke, more attention should be paid to preventive measures against primary damage of the cardiovascular system and educational work among the population.

**Key words:** ischemic stroke, haemorrhagic stroke, epidemiology, comorbidity, Charlson Comorbidity Index, risk factors of stroke, outcome.



О. А. МЯЛОВИЦЬКА, Ю. В. ХИЖНЯК

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

## Прогностична оцінка розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку

**Мета** — дати прогностичну оцінку розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз (РС) залежно від локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку.

**Матеріали і методи.** У дослідження було залучено хворих на РС з когнітивними розладами ( $n = 87$ ), симптомом втоми ( $n = 92$ ) та депресією ( $n = 79$ ). Усім пацієнтам проводили магнітно-резонансне дослідження головного мозку на МР-томографі з індукцією магнітного поля 1,5 Тл. Визначення когнітивного дефіциту здійснювали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA). Для виявлення втоми використовували шкалу тяжкості втоми (Fatigue Severity Scale (FSS)). Депресію визначали за допомогою шкали депресії Бека. Обробку результатів проводили за допомогою методів описової статистики; для оцінки статистичної значущості показників використовували параметричні (t-критерій Стюдента) та непараметричні (T-критерій Вілкоксона) критерії. Для виявлення прогностичного значення отриманих даних обчислювали відношення шансів (ВШ).

**Результати.** Наявність атрофії мозолистого тіла статистично значущо підвищувала ризик розвитку когнітивних порушень у хворих на РС (ВШ 26 (3,40—198,9),  $p = 0,0001$ ). Прогностична оцінка розвитку симптому втоми статистично значущо залежала від наявності атрофії мозолистого тіла (ВШ 2,82 (0,98—8,11),  $p = 0,047$ ), вогнищ у тім'яних частках (ВШ 2,46 (1,02—5,9),  $p = 0,041$ ) і зливних вогнищ (ВШ 2,58 (0,96—6,97),  $p = 0,05$ ), розвитку депресії — від наявності атрофії мозолистого тіла (ВШ 2,81 (1,15—6,86),  $p = 0,021$ ), вогнищ у скроневих частках (ВШ 5,22 (2,29—11,89),  $p = 0,001$ ) та зливних вогнищ (ВШ 3,45 (1,42—8,41),  $p = 0,005$ ).

**Висновки.** Локалізація вогнищ у головному мозку має прогностичну цінність щодо розвитку когнітивних та емоційних симптомів у хворих на РС.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, когнітивні розлади, втома, депресія, магнітно-резонансна томографія.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне, прогресивне, запальне, аутоімунне, нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи. За останні десятиріччя відзначено загальносвітову тенденцію до зростання захворюваності та поширеності РС. Нині РС посідає провідні місця в структурі неврологічної патології та вражає приблизно 0,05—0,10% популяції дорослого населення [5].

Результати фундаментальних досліджень у галузі імунології, біохімії, генетики дали змогу поліпшити розуміння патологічної фізіології РС, визначити

основні джерела та етапи пошкодження тканин мозку, уточнити механізми розвитку окремих неврологічних симптомів та виявів РС. Однак механізми виникнення деяких із цих симптомів досі не визначено, тому вони є актуальним об'єктом дослідження. До таких клінічних виявів належать когнітивні та емоційні розлади [1, 3, 4, 6, 11].

Поширеність когнітивних розладів у хворих на РС становить від 45 до 60% [12]. За даними дослідження W. Guenter, наявність когнітивних порушень та їх посилення слід розглядати як маркер прогресування захворювання [8]. Виникнення когнітивної дисфункції при клінічно ізольованому син-

© О. А. Мяловицька, Ю. В. Хижняк, 2017

дромі асоціюється з підвищеним ризиком перетворення клінічно ізольованого синдрому на достовірний РС і тяжчим його перебігом [15].

Симптом втоми — один із найскладніших та найменш вивчених щодо механізму розвитку неврологічних симптомів — виявляють у 53—92% хворих. Дві третини хворих на РС вважають, що втома є одним із трьох найважливіших чинників, які призводять до інвалідизації, причому багато з них оцінюють втому як провідний симптом уже в дебюті захворювання [2, 11].

Важливою медико-соціальною проблемою у пацієнтів з РС є депресивні розлади. Депресія при РС трапляється у 19—54% пацієнтів залежно від вибірки населення та діагностичних критеріїв [13].

Дослідження показали, що вогнищеве ураження головного мозку лише кількістю і локалізацією вогнищ не може пояснити розвиток когнітивних та емоційних порушень при РС. Деякі роботи свідчать про наявність зв'язку між пошкодженням певної структури мозку та окремими розладами зазначених функцій. Так, розташування вогнищ у лобовій частці спричиняє порушення виконавчих функцій, пам'яті та швидкості мови, тоді як вогнища, локалізовані в лівій тім'яно-потиличній ділянці, — розлади праксису, зорово-просторової орієнтації, погіршення пам'яті [8]. Використання шкали тяжкості втоми (Fatigue Severity Scale (FSS)) для визначення ступеня її вираження дало змогу виявити статистично значущо довшу тривалість T1-релаксації гіпоталамуса у пацієнтів з рецидивно-ремісивним РС порівняно з показником контрольної групи [14]. S. M. Gold та співавт. повідомили про взаємозв'язок між атрофією гіпокампа і розвитком депресії у хворих на РС [7]. Деякі дослідження свідчать, що пошкодження лобової і скроневої частки головного мозку відіграє важливу роль у виникненні емоційних розладів при РС [6].

З огляду на складний патогенез РС питання щодо ролі ураження головного мозку в розвитку

когнітивних та емоційних розладів є актуальним об'єктом дослідження.

**Мета роботи** — дати прогностичну оцінку розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих на розсіяний склероз залежно від локалізації вогнищ демієлінізації в головному мозку.

### Матеріали і методи

У дослідження було залучено хворих на РС з когнітивними розладами ( $n = 87$ ), симптомом втоми ( $n = 92$ ) та депресією ( $n = 79$ ). Усім пацієнтам проводили магнітно-резонансне (МР) дослідження головного мозку на МР-томографі з індукцією магнітного поля 1,5 Тл. Визначення когнітивного дефіциту здійснювали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA). Для виявлення втоми використовували шкалу FSS. Депресію визначали за допомогою шкали депресії Бека.

Обробку результатів проводили за допомогою методів описової статистики; для оцінки статистичної значущості показників використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні (T-критерій Вілкоксона) критерії. Для виявлення прогностичного значення отриманих даних обчислювали відношення шансів (ВШ).

### Результати та обговорення

Використовуючи дані МРТ-дослідження, проводили клініко-нейровізуалізаційні зіставлення у хворих на РС з когнітивними та емоційними порушеннями. Вогнища демієлінізації в головному мозку мали різну локалізацію: перивентрикулярну, субкортикальну, в стовбурі головного мозку, мозочка, мозолистому тілі, лобних, скроневих, тім'яних і потиличних частках. Частіше траплялося поєднане ураження 5—7 зон (табл. 1).

Оцінювали ступінь ураження демієлінізувальним процесом певних ділянок головного мозку (табл. 2).

Для прогностичної оцінки розвитку симптому (когнітивних розладів, втоми чи депресії) за наяв-

Таблиця 1

**Розподіл хворих з когнітивними та емоційними розладами за кількістю ділянок головного мозку, уражених демієлінізувальним процесом**

Кількість уражених ділянок головного мозку	Когнітивні розлади ( $n = 87$ )	Симптом втоми ( $n = 92$ )	Депресія ( $n = 79$ )
1	2 (2,30%)	2 (2,17%)	2 (2,53%)
2	8 (9,20%)	7 (7,61%)	4 (5,06%)
3	5 (5,75%)	7 (7,61%)	5 (6,33%)
4	9 (10,34%)	8 (8,70%)	6 (7,59%)
5	17 (19,54%)	18 (19,57%)	11 (13,92%)
6	14 (16,09%)	11 (11,96%)	16 (20,25%)
7	17 (19,54%)	19 (20,65%)	17 (21,52%)
8	10 (11,49%)	13 (14,13%)	13 (16,46%)
9	5 (5,75%)	7 (7,61%)	5 (6,33%)

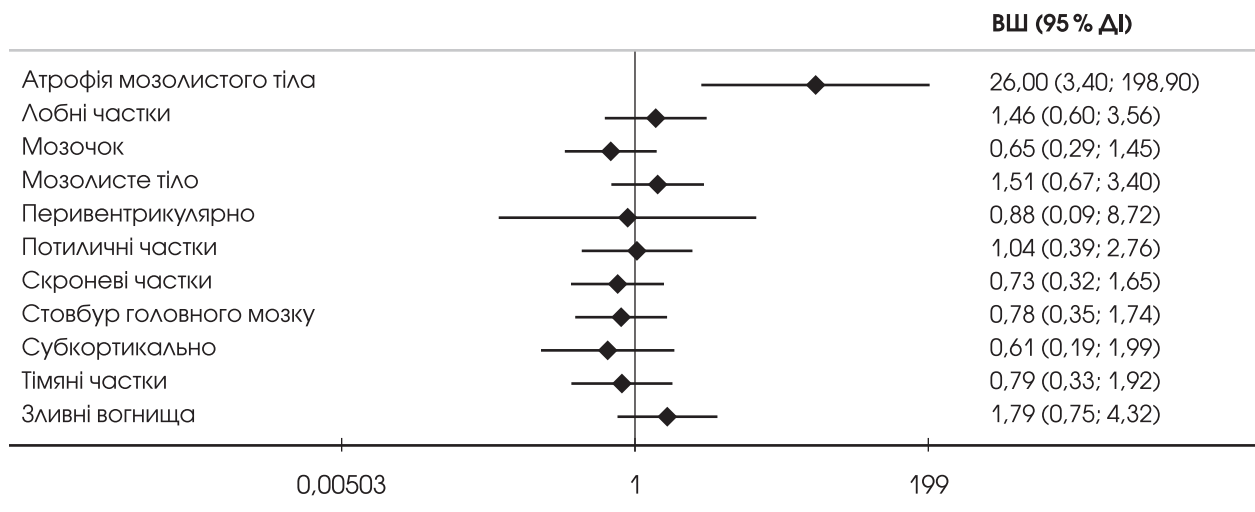
Таблиця 2

## Частота ураження демієлінізуювальним процесом ділянок головного мозку у хворих на розсіяний склероз

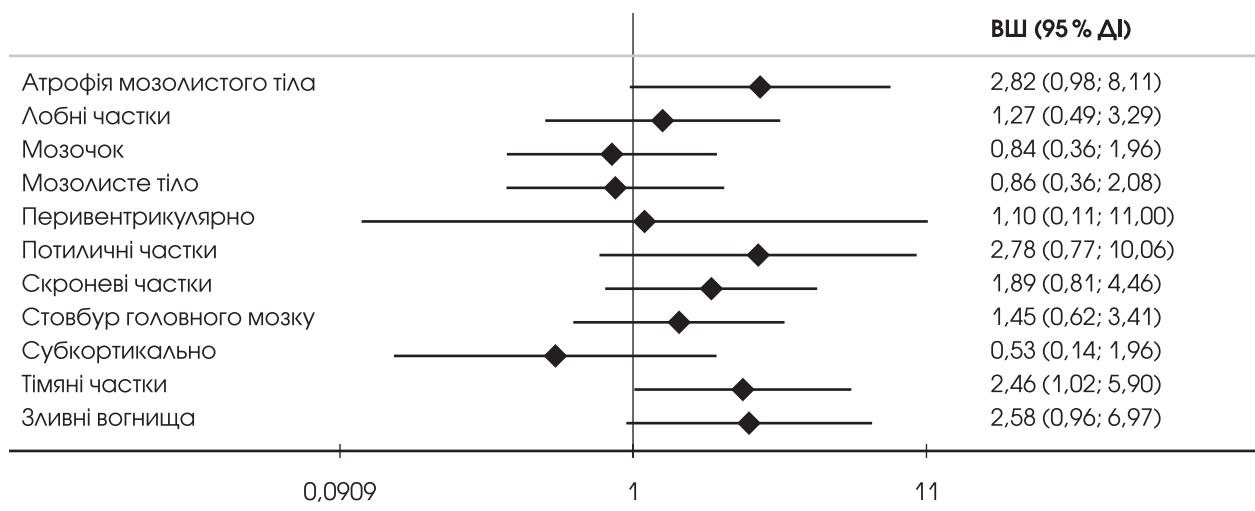
Ділянка головного мозку	Когнітивні розлади (n = 87)	Симптом втоми (n = 92)	Депресія (n = 79)
Перивентрикулярна	84 (72,4 %)	89 (76,2 %)	77 (66,4 %)
Субкортикальна	71 (71,0 %)	75 (75,0 %)	66 (66,0 %)
Стовбур головного мозку	42 (70,0 %)	48 (80,0 %)	42 (70,0 %)
Мозочок	38 (67,9 %)	42 (75,0 %)	41 (73,2 %)
Мозолисте тіло	56 (75,7 %)	56 (75,7 %)	53 (71,6 %)
Лобні частки	67 (74,4 %)	70 (77,8 %)	57 (63,3 %)
Скроневі частки	46 (69,7 %)	54 (81,8 %)	54 (81,8 %)
Тім'яні частки	59 (71,1 %)	68 (81,9 %)	57 (68,7 %)
Потиличні частки	19 (73,0 %)	23 (88,5 %)	21 (80,7 %)

ності вогнищ у білій речовині головного мозку певної локалізації (перивентрикулярно, субкортикально, стовбур головного мозку, мозочок, мозолисте тіло, лобні, скроневі, тім'яні та потиличні частки) і радіологічних даних (наявність зливних

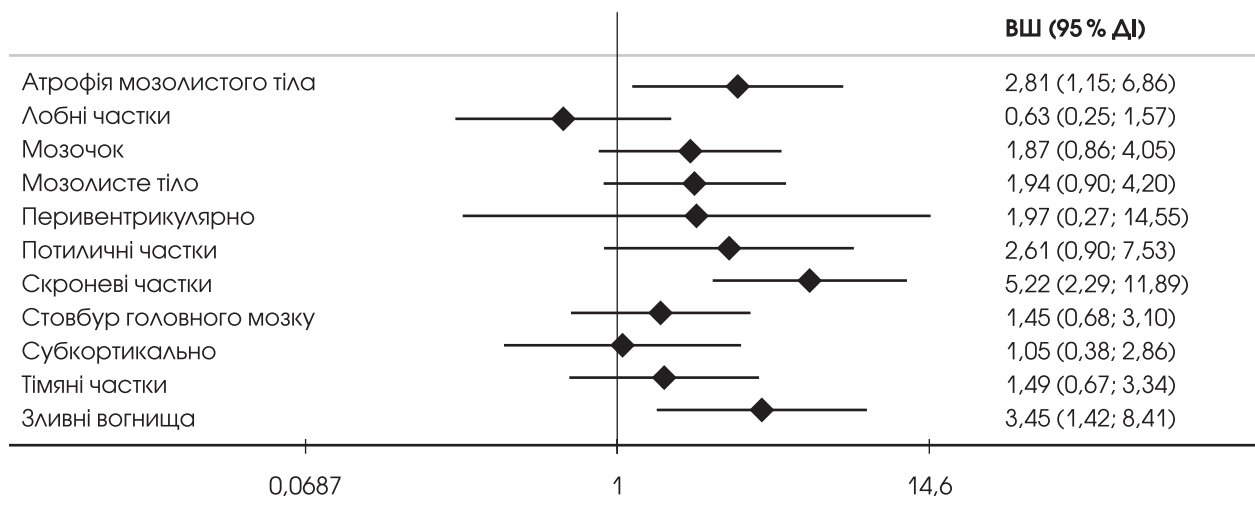
вогнищ, атрофії мозолистого тіла) визначали відносний ризик їх виявлення у разі наявності або відсутності демієлінізуювального процесу в певній ділянці головного мозку (оцінка ризику за ВШ та 95 % довірчий інтервал (ДІ)).



**Рис. 1.** Прогностична оцінка ризику розвитку когнітивних розладів за наявності вогнищ з певними характеристиками та локалізацією



**Рис. 2.** Прогностична оцінка ризику розвитку втоми за наявності вогнищ з певними характеристиками та локалізацією



**Рис. 3.** Прогностична оцінка ризику розвитку депресії за наявності вогнищ з певними характеристиками та локалізацією

За наявності атрофії мозолистого тіла (за описом МРТ головного мозку, в якому це було зазначено) визначали статистично значуще підвищення ризику розвитку когнітивних порушень у хворих на РС ( $p = 0,0001$ ). Визначення вогнищ у лобних частках асоціювалося з тенденцією до підвищення ризику виявлення когнітивних розладів у 1,46 разу ( $p = 0,409$ ), у мозолистому тілі — у 1,51 разу ( $p = 0,323$ ), зливних вогнищ — у 1,79 разу ( $p = 0,188$ ) (рис. 1).

Прогностична оцінка розвитку симптому втоми статистично значущо залежала від наявності атрофії мозолистого тіла ( $p = 0,047$ ), вогнищ у тім'яних частках ( $p = 0,041$ ) і зливних вогнищ ( $p = 0,05$ ). Локалізація вогнищ у скроневих ( $p = 0,190$ ) або потиличних ( $p = 0,103$ ) ділянках асоціювалася з тенденцією до підвищення ризику виявлення втоми (рис. 2).

Статистично значущі прогностичні оцінки розвитку депресії у хворих на РС отримали за такими показниками: атрофія мозолистого тіла ( $p = 0,021$ ), наявність вогнищ у скроневих частках ( $p = 0,001$ ) та

зливних вогнищ ( $p = 0,005$ ). Ураження мозочка збільшувало ризик розвитку депресії у 1,87 разу ( $p = 0,111$ ), мозолистого тіла — у 1,94 разу ( $p = 0,090$ ), потиличних часток — у 2,6 разу ( $p = 0,065$ ) (рис. 3).

### Висновки

У більшості хворих на розсіяний склероз як з когнітивними розладами, так і з симптомом втоми чи депресією спостерігалися множинні вогнища демієлінізації у 5—7 зонах головного мозку одночасно.

Фокуси демієлінізації виявляли в усіх ділянках головного мозку, з переважанням супратенторіального ураження (особливо перивентрикулярного характеру) у пацієнтів з когнітивним зниженням та втомою, і характерними субтенторіальними фокусами демієлінізації у хворих з депресією.

Певна локалізація вогнищ демієлінізації в білій речовині головного мозку може бути прогностичним чинником розвитку когнітивних та емоційних порушень у пацієнтів із розсіяним склерозом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір і обробка матеріалів, написання тексту — О. М., Ю. Х., редагування тексту — О. М., статистичне опрацювання даних — Ю. Х.

### Література

- Кирилюк С. Я. Клініко-патогенетичні особливості розсіяного склерозу: Дис...канд. мед. наук: 14.01.15. — К., 2016. — 203 с.
- Копчак О. О. Механізми виникнення та прояви втоми у хворих на розсіяний склероз, методи діагностики та лікування: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. — К., 2005. — 167 с.
- Мяловицька О. А. Клініко-нейропсихологічна, магнітно-резонансно-томографічна характеристика розсіяного склерозу, система його діагностики та лікування: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15. — К., 2005. — 295 с.
- Соколова Л. И., Сепиханова М. М. Сравнительный анализ когнитивных расстройств и МРТ-картины при рассеянном склерозе у пациентов разных возрастных групп // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2. — С. 45—49.
- Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: Рук-во для врачей. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 271 с.
- Feinstein A., Roy P., Lobaugh N. et al. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression // *Neurol.* — 2004. — Vol. 62. — P. 90—224.
- Gold S. M., O'Connor M. F., Gill R et al. Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling // *Hum. Brain Mapp.* — 2014. — Vol. 35. — P. 30—37.
- Guenther W., Jabłońska J., Bieliński M. Neuroimaging and genetic correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Psychiatr. Pol.* — 2015. — Vol. 49(5). — P. 897—910.
- Henry J. D., Phillips L. H., Beatty W. W. et al. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1—9.
- Jongen P. J., Ter Horst A. T., Brands A. M. Cognitive impairment in multiple sclerosis // *Minerva Med.* — 2012. — Vol. 103. — P. 73—96.
- Krupp L. B., Serafin D. J., Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue // *Exp. Rev. Neurother.* — 2010. — N10. — P. 1437—1447.

12. Nabavi S. N., Sangelaji B. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Usually forgotten in the clinical assessment of MS patients // J. Res. Med. Sci. — 2015. — Vol. 20(5). — P. 533—534.
13. Sabanagic-Hajric S., Suljic E., Sulejmanpasic-Arslanagic G. Depression during multiple sclerosis relapse: relation to disability and relapse severity // Med. Glas (Zenica). — 2016. — Vol. 13(1). — P. 4—49.
14. Zellini F., Niepel G., Tench C. R., Constantinescu C. S. Hypothalamic involvement assessed by T1 relaxation time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Mult. Scler. — 2009. — Vol. 65. — P. 15—19.
15. Zipoli V., Goretti B., Hakiki B. et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes // Mult. Scler. — 2010. — Vol. 16(1). — P. 62—67.

Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ, Ю. В. ХИЖНЯК

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Прогностическая оценка развития когнитивных и эмоциональных нарушений у больных рассеянным склерозом в зависимости от локализации очагов демиелинизации в головном мозге

**Цель** — дать прогностическую оценку развития когнитивных и эмоциональных нарушений у больных рассеянным склерозом (РС) в зависимости от локализации очагов демиелинизации в головном мозге.

**Материалы и методы.** В исследование были включены больные РС с когнитивными расстройствами ( $n = 87$ ), симптомом усталости ( $n = 92$ ) и депрессией ( $n = 79$ ). Всем больным проводили магнитно-резонансное исследование головного мозга на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Определение когнитивного дефицита осуществляли с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Для выявления усталости использовали шкалу тяжести усталости (Fatigue Severity Scale (FSS)). Депрессию определяли с помощью шкалы депрессии Бека. Обработку результатов проводили с помощью методов описательной статистики; для оценки статистической значимости показателей использовали параметрические ( $t$ -критерий Стьюдента) и непараметрические ( $T$ -критерий Вилкоксона) критерии. Для установления прогностического значения полученных данных определяли показатель отношения шансов (ОШ).

**Результаты.** Наличие атрофии мозолистого тела статистически значимо повышало риск развития когнитивных нарушений у больных с РС (ОШ 2,6 (3,40—198,9),  $p = 0,0001$ ). Прогностическая оценка развития симптома усталости статистически значимо зависела от наличия атрофии мозолистого тела (ОШ 2,82 (0,98—8,11),  $p = 0,047$ ), очагов в теменных долях (ОШ 2,46 (1,02—5,9),  $p = 0,041$ ) и сливных очагов (ОШ 2,58 (0,96—6,97),  $p = 0,05$ ), развития депрессии — от наличия атрофии мозолистого тела (ОШ 2,81 (1,15—6,86),  $p = 0,021$ ), очагов в височных долях (ОШ 5,22 (2,29—11,89),  $p = 0,001$ ) и сливных очагов (ОШ 3,45 (1,42—8,41),  $p = 0,005$ ).

**Выводы.** Локализация очагов в головном мозге имеет прогностическую ценность относительно развития когнитивных и эмоциональных симптомов у больных РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, когнитивные расстройства, усталость, депрессия, магнитно-резонансная томография.

О. М. MIALOVYTSKA, Yu. V. KHYZHNIYAK

О. О. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Prognostic assessment of cognitive and emotional impairments according to demyelization lesions location in patients with multiple sclerosis

**Objective** — prognostic assessment of cognitive emotional impairments according to demyelization lesions location in patients with multiple sclerosis

**Methods and subjects.** The examination was carried out for 87 patients with cognitive decline, 92 — with symptoms of fatigue, 79 — with depression. MRI examination of the brain on an MR-tomograph with a magnetic field induction of 1.5 T was performed. Cognitive impairment assessment was conducted using Montreal cognitive assessment scale (MoCA). For detecting fatigue, Krupp's Fatigue Severity Scale (FSS) was used. Depression was detected using Beck's Depression Inventory. Results procession was performed with methods of descriptive statistics; to assess statistical significance of indexes we used parametric (Student  $t$ -criterion) and nonparametric (Wilcoxon  $T$ -criterion) criteria. Prognostic value of indexes was determined with diagnostic odds ratio.

**Results.** Presence of atrophy of the corpus callosum statistically significantly increased risk of cognitive impairment in MS patients (OR=2.6 (3.40—198.9),  $p=0.0001$ ). Prognostic assessment of fatigue symptoms reliably depended on the presence of the atrophy of corpus callosum (OR=2.82 (0.98—8.11),  $p=0.047$ ), lesions in the parietal lobes (OR=2.46 (1.02—5.9),  $p=0.041$ ) and confluent lesions (OR=2.58 (0.96—6.97),  $p=0.05$ ). Statistically significant prognostic assessment of depression development in MS patients was obtained by the following indices: the corpus callosum atrophy (OR=2.81 (1.15—6.86),  $p=0.021$ ), lesions in the temporal lobes (OR=5.22 (2.29—11.89),  $p=0.001$ ) and confluent lesions (OR=3.45 (1.42—8.41),  $p=0.005$ ).

**Conclusions.** Particular localization of demyelinating lesions in the white matter of the brain may be a prognostic factor for the development of cognitive and emotional disorders in patients with multiple sclerosis.

**Key words:** multiple sclerosis, cognitive disorders, fatigue, depression, magnetic resonance imaging.



К. В. ЯЦЕНКО

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ  
Неврологічна клініка доктора Яценко, Київ

## Вплив комплексної терапії з використанням мікрополяризації на електроенцефалографічні показники у дітей, хворих на симптоматичну епілепсію

**Мета** — проаналізувати можливість застосування методу транскраніальної мікрополяризації для поліпшення електроенцефалографічних показників у дітей, хворих на симптоматичну епілепсію.

**Матеріали і методи.** Обстежено та комплексно проліковано 29 хворих віком від 2 до 12 років з різними формами епілепсії. До групи порівняння, в якій було застосовано базисні лікувально-реабілітаційні заходи, залучено 14 дітей, до основної групи, в якій додатково проводили курс транскраніальної мікрополяризації, — 15. Транскраніальну мікрополяризацію виконували згідно з розробленими індивідуальними схемами лікування. За допомогою електроенцефалографії оцінювали показники біоелектричної активності головного мозку до початку лікування та через 3 міс після закінчення терапевтичного курсу.

**Результати.** Аналіз електроенцефалограм хворих дітей обох груп до лікування свідчив про наявність змін епілептичного типу (повільні множинні спайки, гострі хвилі, піки та епілептиформні комплекси). Після закінчення курсу транскраніальної мікрополяризації відзначено виражене поліпшення електроенцефалографічної картини (зменшення вираженості епілептиформних змін, збільшення частоти та амплітуди  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів, зменшення амплітуди та частоти  $\delta$ - і  $\theta$ -ритмів).

**Висновки.** Отримані дані свідчать про те, що використання методу мікрополяризації додатково до комплексного лікування хворих на епілепсію сприяє поліпшенню електроенцефалографічної картини і, відповідно, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

**Ключові слова:** епілепсія, електроенцефалографія, мікрополяризація.

Епілепсія — поширена неврологічна патологія, яка часто трапляється в дитячому та підлітковому віці. Симптоматична епілепсія виявляється повторними нападами з порушенням рухових, чутливих, вегетативних, розумових або психічних функцій, які виникають унаслідок надмірних нейронних розрядів у сірій речовині кори головного мозку [8]. Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy (ILAE)) так визначає епілепсію: «Хронічний стан мозку, який характеризується стійкою схильністю спричиняти епілептичні напади і нейробіологічними, когнітивними, психологічними

та соціальними наслідками. Визначення епілепсії потребує виникнення хоча б одного епілептичного нападу» [8, 16]. За класифікацією ILAE напади поділяють на фокальні та генералізовані. Фокальний епілептичний напад — це напад, який виходить із ділянки нейронних мереж, обмеженої однією півкулею. Ця зона може бути локальною або займати більшу площу. Можливе поширення на сусідні зони або перехід на контралатеральну півкулю [5]. Генералізований епілептичний напад — це напад, який виходить із деякої ділянки головного мозку, зі швидким поширенням і білатеральним захопленням нейронних мереж [8]. Типи епілепсії зумовлені різними причинами. Тому складно точно

© К. В. Яценко, 2017

оцінити захворюваність та поширеність цього неврологічного розладу.

Основну роль в епілептогенезі відводять структурно-функціональним порушенням у нейронах та гліальних клітинах, а також формуванню стійких патологічних міжнейронних зв'язків [3, 18]. Показано, що для нейронів вогнища судомної готовності найхарактернішим є надмірне збудження, яке виявляється пароксизмальними деполяризаційними зсувами мембранного потенціалу, що спричиняє високочастотний розряд нейронів [11]. В епілептогенезі значну роль відіграє порушення контролю за синтезом цАМФ, обміном і транспортом катехоламінів, пептидів тощо [17].

Також важливу роль у патогенезі епілепсії відіграють гліальні клітини. Показано, що пошкодження гліальних клітин призводить до гіперфункції глутамінергічних та гіпофункції ГАМК-ергічних нейронів, порушення клітинного йонного балансу та зрештою до формування епілептичного вогнища [18]. Після кожного епілептичного нападу збільшується кількість епілептичних нейронів, що зумовлює формування патологічних внутрішньоцентральних і міжцентральных зв'язків. Утворення таких зв'язків спричинено порушенням функціонування антиепілептичної системи [12]. Тому сучасні методи лікування епілепсії спрямовані на усунення зазначених причин, які зумовлюють виникнення судомних виявів: блокування надходження йонів кальцію в нейрони, усунення нейромедіаторного дисбалансу, нормалізація метаболічних процесів, активація антиепілептичної системи тощо [11].

Дві третини хворих з активною формою епілепсії контролюють свій стан за допомогою протиепілептичних препаратів, які мають широкий спектр побічних ефектів. Хірургічні операції здебільшого також мають негативні наслідки. Тому досі триває пошук оптимального лікування, яке б поліпшувало загальний стан хворого на епілепсію, а також допомагало мінімізувати інші, часто шкідливі, наслідки для соціальної адаптації дитини.

Перспективним та ефективним методом зниження частоти судомних нападів і поліпшення електроенцефалографічної картини у хворих на епілепсію може бути транскраніальна мікрополяризація (ТМП) з використанням постійного струму малої сили (до 1 мА) [13, 15].

Дослідження механізмів, які лежать в основі впливу ТМП на ЦНС, проведені за допомогою електрофізіологічних, електронно-мікроскопічних та інших методів, підтвердили можливість керування функціональним станом глибоких структур мозку (мигдалеподібного тіла та хвостатого ядра), котрі відіграють роль модуляторів його цілісної діяльності (судомної готовності мозку, рівня емоційного напруження або уваги тощо) [15].

Показано, що під час процедури ТМП підвищується нейронна активність як у зонах дії постійного струму, так і в ділянках, які безпосередньо не під-

давали впливу струму [9]. Однак вираженість функціональних змін у віддалених структурах неоднакова і залежить насамперед від зони кори головного мозку, на яку спрямовано вплив, її вихідного та зміненого під час мікрополяризації функціонального стану, а також від сили струму. Підвищення нейронної активності супроводжується збільшенням збудливості в цих ділянках мозку і відповідними змінами їх метаболічної активності.

Установлено, що дія мікрополяризації спричиняє позитивні ультраструктурні зміни як самих нейронів, так і синаптичного апарату та гліальних клітин [4]. Відзначено прискорення процесів регенерації та відновлення нейронної архітектури [7, 9]. Показано, що мікрополяризація може суттєво впливати на обмін йонів кальцію, а також на генерацію та акумуляцію цАМФ, які відіграють важливу роль в епілептогенезі [10, 14].

Застосування ТМП асоціювалося зі значним зменшенням спонтанних та епілептичних збуджувальних постсинаптичних струмів на біркуліновій моделі *in vitro* у мишей [6].

**Мета роботи** — проаналізувати можливість застосування методу транскраніальної мікрополяризації для поліпшення електроенцефалографічних показників у дітей, хворих на симптоматичну епілепсію.

### Матеріали і методи

Обстежено та комплексно проліковано 29 хворих віком від 2 до 12 років з різними формами епілепсії на базі Неврологічної клініки доктора Яценко (м. Київ). Дітей було розподілено на дві рандомізовані за основними параметрами (стать і вік) групи. До групи порівняння, в якій застосовували базисні лікувально-реабілітаційні заходи, було залучено 14 дітей, до основної групи, в якій додатково проводили курс ТМП, — 15 дітей.

Курс реабілітації тривав 16 днів. Курси проводилися з періодичністю 1 раз на квартал. Частина пацієнтів приймали протиепілептичні препарати з діючими речовинами різних груп (вальпроат натрію та його похідні, ламотриджин, карбамазепін, леветирacetам, топірамат тощо). Протягом проходження курсів лікування пацієнтам не проводили корекцію дозувань і лікувальних схем протисудомної терапії.

Базисна терапія передбачала традиційний комплекс лікувально-реабілітаційних заходів, які комбінували залежно від індивідуальних потреб пацієнта: кінезіотейпування, біомеханічна стимуляція м'язів, педагогічна та логопедична корекція, масаж і лікувальна фізкультура.

Перед початком курсу лікування дітям проводили клінічне обстеження: збір скарг за загальноприйнятною методикою, вивчення анамнезу, соматико-неврологічне обстеження, інструментально-функціональну діагностику (електроенцефалографія (ЕЕГ), електронейроміографія, транскраніальна доплерографія).



Т а б л и ц я  
Результати аналізу Фур'є даних електроенцефалограм пацієнтів із епілепсією під впливом лікування, мкВ (М ± m)

Етап дослідження	Діапазон			
	$\alpha$	$\beta$	$\delta$	$\theta$
Група порівняння (n = 14)				
До лікування	42,1 ± 1,8	16,1 ± 2,1	207,7 ± 11,2	174,3 ± 8,7
Після лікування	50,7 ± 2,1*	18,7 ± 2,3*	188,1 ± 10,4	151,1 ± 9,2
$\Delta$ , %	+16,9	+13,9	-9,4	-13,3
Основна група (n = 15)				
До лікування	40,3 ± 2,1	15,1 ± 0,7	204,3 ± 6,2	178,2 ± 5,4
Після лікування	75,1 ± 1,4*	20,3 ± 0,3*	136,1 ± 5,7*	120,3 ± 4,2*
$\Delta$ , %	+46,3	+25,6	-33,4	-32,5

\* Статистично значуща різниця щодо значення показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

кож кількості та амплітуди поодиноких спайок і епілептичних комплексів). На ЕЕГ реєструвалося збільшення частоти та амплітуди  $\alpha$ - і  $\beta$ -ритмів, зменшення амплітуди та частоти  $\delta$ - і  $\theta$ -ритмів (таблиця).

У дітей основної групи СЩП  $\alpha$ -ритму статистично значущо збільшилася на 46,3 % після комплексного лікування. Позитивну динаміку цього діапазону відзначено також у пацієнтів групи порівняння. На відміну від основної групи статистично значуще збільшення СЩП  $\alpha$ -ритму в цій групі становило лише 16,9 %. Відзначено статистично значуще збільшення СЩП  $\beta$ -діапазону в пацієнтів обох груп спостереження.

Установлено також зменшення потужності повільнохвильової частини спектра. СЩП  $\delta$ -ритму після проведення курсу мікрополяризації статистично значущо знизилася на 33,4 %, а  $\theta$ -хвиль — на 32,5 %. У пацієнтів групи порівняння не виявлено статистично значущої динаміки зменшення СЩП досліджуваних діапазонів повільнохвильової частини спектра.

Конфлікту інтересів немає.

## Література

1. Жирмунская Е. А., Лосев В. С. Система описания и классификация энцефалограмм человека. — М.: Наука. — 1994. — 80 с.
2. Новинская Н. Л., Горбачевская Е. В. Сопоставление клинических, энцефалографических показателей у детей с различными видами интеллектуальной недостаточности // Неврология и психиатрия. — 1980. — № 7. — С. 17—23.
3. Abdullahi A. T., Adamu L. H. Neuronal network models of epileptogenesis // Neurosciences (Riyadh). — 2017. — Vol. 22 (2). — P. 85—93. doi: 10.17712/nsj.2017.2.20160455.
4. Akimova I. M., Novikova T. A. Ultrastructural changes in the cerebral cortex after transcranial micropolarization // Bull. Exp. Biol. Med. — 1978. — Vol. 86 (6). — P. 1669—1672.
5. Berg A. T., Scheffer I. E. New concepts in classification of the epilepsies: entering 21st century // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52 (6). — P. 1058—1062.
6. Chang W. P., Lu H. C., Shyu B. C. Treatment with direct-current stimulation against cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model // Exp. Neurol. — 2015. — Vol. 265. — P. 180—192.

Динаміка ЕЕГ-показників відрізнялася у хворих основної та порівняльної груп. Так, у дітей, яким проводили ТМП, вона була значущо вищою.

Результати аналізу Фур'є даних ЕЕГ підтвердили більшу терапевтичну ефективність комплексного методу лікування симптоматичної епілепсії з використанням мікрополяризації порівняно з традиційними лікувально-реабілітаційними заходами.

## Висновки

Застосування транскраніальної мікрополяризації у дітей із симптоматичною епілепсією сприяє поліпшенню електроенцефалографічної картини.

Транскраніальна мікрополяризація може стати перспективним методом комплексного лікування хворих із симптоматичною епілепсією.

Необхідно провести додаткове вивчення механізмів впливу постійного струму малої інтенсивності на нервову тканину, а також розробити нові ефективніші схеми застосування мікрополяризації.

7. Erskine L., Stewart R., McCaio C. D. Electric field-directed growth and branching of cultured frog nerves: effects of aminoglycosides and polycations // J. Neurobiol. — 1995. — Vol. 26 (4). — P. 523—536.
8. Fisher R. S., Boas W. V., Blume W. T. et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. — 2005. — Vol. 46 (4). — P. 470—472.
9. Hameed M. Q., Dhamne S. C., Gersner R. et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2017. — Vol. 17 (2). — P. 11—26.
10. Islam N., Aftabuddin M., Moriwaki A. et al. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain // Brain Res. — 1995. — Vol. 684 (2). — P. 206—208.
11. Jiruska P., Alvarado-Rojas C., Schevon C. A. et al. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders // Epilepsia. — 2017. — N 6. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/epi.13830.
12. Karpova M. N., Karganov M. Yu., Klisina N. Yu. et al. Contribution of protein synthesis to mechanisms of antiepileptic system activity in kindling // Bull. Exp. Biol. Med. — 2002. — Vol. 133 (6). — P. 544—547.

13. Moliadze V., Andreas S., Lyzhko E. et al. Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis // *Brain Res. Bull.* — 2015. — Vol. 119 (Pt A). — P. 25—33.
14. Moriwaki A., Hattori Y., Hayashi Y. et al. Repeated application of anodal direct current produces regional dominance in histamine-elicited cyclic AMP accumulation in rabbit cerebral cortex // *Acta Med. Okayama.* — 1994. — Vol. 48(6). — P. 323—326.
15. Rivera-Urbina G. N., Nitsche M. A., Vicario C. M. et al. Applications of transcranial direct current stimulation in children and pediatrics // *Rev. Neurosci.* — 2017. — Vol. 28(2). — P. 173—184.
16. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care // *Pharmacological update of clinical guideline 20.* — 2012. — P. 21—28.
17. Vázquez-López A., Sierra-Paredes G., Sierra-Marcuño G. Role of cAMP-dependent protein kinase on acute picrotoxin-induced seizures // *Neurochem. Res.* — 2005. — Vol. 30(5). — P. 613—618.
18. Vezzani A., Pascente R., Ravizza T. Biomarkers of epileptogenesis: the focus on glia and cognitive dysfunctions // *Neurochem. Res.* — 2017. — Vol. 42(7). — P. 2089—2098.

Е. В. ЯЦЕНКО

Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, Киев  
Неврологическая клиника доктора Яценко, Киев

### Влияние комплексной терапии с использованием микрополяризации на электроэнцефалографические показатели у детей, больных симптоматической эпилепсией

**Цель** — проанализировать возможность применения метода транскраниальной микрополяризации для улучшения электроэнцефалографических показателей у детей, больных симптоматической эпилепсией.

**Материалы и методы.** Обследовано и комплексно пролечено 29 больных в возрасте от 2 до 12 лет с разными формами эпилепсии. В группу сравнения, в которой проводили базисные лечебно-реабилитационные мероприятия, вошли 14 детей, в основную группу, в которой дополнительно проводили курс транскраниальной микрополяризации, — 15. Транскраниальную микрополяризацию выполняли в соответствии с разработанными индивидуальными схемами лечения. С помощью электроэнцефалографии оценивали показатели биоэлектрической активности головного мозга до начала лечения и через 3 мес после окончания курса терапии.

**Результаты.** Анализ электроэнцефалограмм больных детей обеих групп до лечения свидетельствовал о наличии изменений эпилептического типа (медленные множественные спайки, острые волны, пики и эпилептиформные комплексы). После окончания курса транскраниальной микрополяризации отмечено выраженное улучшение электроэнцефалографической картины (уменьшение выраженности эпилептиформных изменений, увеличение частоты и амплитуды  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов, уменьшение амплитуды и частоты  $\delta$ - и  $\theta$ -ритмов).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что использование метода микрополяризации дополнительно к комплексному лечению больных эпилепсией способствует улучшению электроэнцефалографической картины и, соответственно, положительно влияет на клиническое течение заболевания.

**Ключевые слова:** эпилепсия, электроэнцефалография, микрополяризация.

K. V. YATSENKO

Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv  
Neurological Clinic of Dr. Yatsenko, Kyiv

### Influence of complex treatment using transcranial direct current stimulation on the electroencephalographic parameters in children with symptomatic epilepsy

**Objective** — to analyze the possibility of the transcranial direct current stimulation (tDCS) usage for improving electroencephalographic parameters in children with symptomatic epilepsy.

**Methods and subjects.** 29 patients with various forms of epilepsy were examined and treated (mean age 2—12 years). 14 children were included in comparison group who underwent basic treatment, and 15 children were in the main group who underwent basic treatment and tDCS. tDCS was performed according to individual treatment regimens. The dynamics of bioelectric activity of brain was evaluated twice using EEG — before the treatment and 3 months after the therapeutic course.

**Results.** Analysis of electroencephalograms of children with epilepsy of both groups before treatment showed various epileptic related changes: multiple slow spikes, sharp  $\gamma$ -waves and epileptic related complexes were recorded. After the termination of the course of tDCS, the children had a marked improvement in the electroencephalographic pattern: a decrease in the severity of epileptic related changes was observed; an increase in the frequency and amplitude of alpha- and beta-rhythms, and a decrease in the amplitude and frequency of delta- and theta-rhythms were recorded.

**Conclusions.** The obtained data indicate that the transcranial direct current stimulation in the complex treatment of patients with epilepsy promotes an improvement in the electroencephalographic pattern, and may also positive influence the clinical course of the disease.

**Key words:** epilepsy, electroencephalography, transcranial direct current stimulation.



В. І. ЦИМБАЛЮК<sup>1,2</sup>, В. В. МЕДВЕДЕВ<sup>2</sup>,  
Ю. Ю. СЕНЧИК<sup>3</sup>, Н. Г. ДРАГУНЦОВА<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

## Порівняльний аналіз динаміки рівня рухової функції паретичної кінцівки щура на тлі травми спинного мозку та відновних нейроінженерних втручань

**Мета** — порівняти динаміку рівня рухової функції на тлі одностороннього перетину спинного мозку зрілого щура, трансплантації тканини нюхової цибулини (ТНЦ) та імплантації макропористого гідрогелю в поєднанні з нейрогенними стовбуровими клітинами (НСК).

**Матеріали і методи.** Як первинні цифрові дані використано емпіричний матеріал, отриманий у попередніх дослідженнях (В. І. Цимбалюк та співавт., 2016, 2017). Тварини: зрілі (вік — 5,5 міс, маса тіла — 300 г) білі безпородні щури-самці (інбредна лінія, похідна Wistar) та щури-самці лінії Wistar. Експериментальні групи: «ЛПП» — лівобічний половинний перетин (ЛПП) спинного мозку на рівні T11 (n=40), «ЛПП<sub>juv</sub>» — ЛПП у тварини молодого віку (1 міс, n=32), «ТНЦ» — ЛПП + негайна гомотопічна ТНЦ (n=34), «NG» (NeuroGel) — ЛПП + негайна гомотопічна імплантація фрагмента макропористого гідрогелю (n=20), «NG + НСК» — ЛПП + негайна гомотопічна імплантація фрагмента макропористого гідрогелю, асоційованого з НСК фетального (E17) гіпокампа миші (n=20). Моніторинг показника функції (ПФ) паретичної кінцівки проводили з використанням шкали Basso—Beattie—Bresnahan, розрахунок щотижневого приросту ПФ, прискорення приросту, а також статистичний аналіз — із застосуванням програмного пакета Statistica 10.0.

**Результати.** Максимуми щотижневого приросту ПФ у групах «ЛПП», «ЛПП<sub>juv</sub>» і «ТНЦ» відзначали на 1-му та 2-му тижні, у групі «NG» — на 1, 2, 3, 6 і 7-му тижні, у групі «NG+НСК» — на 1, 2, 3, 6, 7, 8 і 12-му тижні, максимуми щотижневого прискорення приросту ПФ — на 1-му («ЛПП», «ТНЦ»), 1-му і 5-му («ЛПП<sub>juv</sub>»), 1-му та 6-му («NG + НСК»), 1, 2 і 6-му («NG») тижні спостереження.

**Висновки.** Враховуючи отримані дані та фазність перебігу спінальної травми, можна припустити, що ТНЦ обмежує ранні реакції вторинної альтерації, імплантація макропористого гідрогелю більшою мірою стимулює ранні нейропластичні реакції та ремієлінізацію волокон перифокальної зони, трансплантація НСК у комплексі з макропористим гідрогелем, окрім зазначених механізмів, стимулює пластичність нейрональних мереж і ріст нервових волокон крізь зону ураження у проміжний та пізній період травми.

**Ключові слова:** травма спинного мозку, рухова функція кінцівки, приріст та прискорення приросту рухової функції, трансплантація тканини нюхової цибулини, макропористий гідрогель, нейрогенні стовбурові клітини, динамічний аналіз.

Одна з найскладніших проблем сучасної медичної науки — відновне лікування травми спинного мозку. Незважаючи на низьку частоту [14, 23], пов'язаний з нею загальнонаціональний рівень витрат у розвинених країнах виражається мільярдними еквівалентами [18, 22]. Чи не най-

більш перспективним засобом відновного лікування спінальної травми є тканинна нейроінженерія [11, 12, 19]. Наявні прикладні рішення ґрунтуються на створенні умов для росту супраспінальних аксонів крізь зону травми із залученням штучних тканинних каркасів — матриксів, попередньо асоційованих з клітинами певного фенотипу [12, 19].

© В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Ю. Ю. Сенчик, Н. Г. Драгунцова, 2017

Ефективність ізольованої трансплантації нейрогенних стовбурових клітин (НСК) на різних моделях хребетно-спинномозкових травм вивчають протягом останніх 15 років [10, 12, 19, 25]. Накопичені експериментальні дані свідчать про позитивний відновний ефект (5—20% рухової функції паретичної кінцівки). Незважаючи на важкодоступність основних джерел НСК зрілого мозку людини, в експериментальному контексті ефективність трансплантації НСК є еталонною.

Механізми позитивного впливу більшості нейроінженерних втручань залишаються нез'ясованими. У клінічній динаміці травми спинного мозку розрізняють гострий (перші 2—3 доби), ранній (до 2—3-го тижня), проміжний (до 2—3-го місяця) та пізній (до 2—3-го року) періоди [1, 2]. З огляду на суттєві відмінності патофізіології зазначених періодів [10, 15—17, 20, 21, 24, 26], важливу роль у визначенні механізмів позитивного ефекту відновного втручання, на нашу думку, відіграє з'ясування часових особливостей його впливу на інтегральний клінічний показник стану спинного мозку — рівень рухової функції паретичної кінцівки. Так, визначення часових меж найбільш інтенсивного приросту рівня рухової функції дає змогу розглядати механізми позитивного ефекту крізь призму ключових патофізіологічних реакцій, характерних для цього часового періоду перебігу спінальної травми. У запропонованому дослідженні зазначений методичний підхід використано для порівняльного аналізу ефективності трансплантації тканини нюхової цибулини (ТНЦ) — джерела НСК зрілого мозку [9] і трансплантації НСК фетального гіпокампа у комплексі з макропористим гідрогелем [3] на тлі половинного поперечного перетину спинного мозку щура [5].

**Мета роботи** — порівняти динаміку рівня рухової функції на тлі одностороннього перетину спинного мозку зрілого щура, трансплантації тканини нюхової цибулини та імплантації макропористого гідрогелю в поєднанні з нейрогенними стовбуровими клітинами.

### Матеріали і методи

Як первинні цифрові дані використано емпіричний матеріал, отриманий у попередніх дослідженнях [3, 5—7, 9], виконаних з дотриманням чинних норм біоетики на білих щурах-самцях (вік — 5,5 міс, маса тіла — 300 г) інбредної лінії, похідної лінії Wistar (ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України»; групи «ЛПП», «ТНЦ», «NG», частини групи «ЛПП<sub>JUV</sub>» (n = 8)) та лінії Wistar (Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України; частина групи «ЛПП<sub>JUV</sub>» (n = 24), група «NG + НСК»).

Експериментальні групи:

- травма спинного мозку — «ЛПП» (лівобічний половинний перетин — ЛПП; вік — 5,5 міс, 300 г; n = 40);
- ЛПП у тварин молодого віку — «ЛПП<sub>JUV</sub>» (вік — 1 міс, маса тіла — 50 г на момент травми; n = 32);

- травма спинного мозку + негайна гомотопічна трансплантація фрагмента тканини нюхової цибулини — «ТНЦ» (n = 34);

- травма спинного мозку + негайна гомотопічна імплантація фрагмента макропористого гідрогелю — «NG» (NeuroGel — NG; n = 20);

- травма спинного мозку + гомотопічна імплантація фрагмента макропористого гідрогелю, НСК ембріонального (E17) гіпокампа миші — «NG + НСК» (n = 20).

Оперативні втручання здійснювали за умов загального знеболювання тварини [9]. Протокол виконання ЛПП передбачав ламінектомію на рівні Т11, перфорування спинного мозку одразу біля лівого краю задньої серединної артерії у дорзвентральному напрямку, перетин лівої половини спинного мозку офтальмологічними ножицями, контроль повноти перетину [5]. Трансплантацію у рану спинного мозку фрагментів тканини чи матриксу здійснювали одразу після моделювання ЛПП. Тканину нюхової цибулини отримували у щурів-самців (вік — 5,5 міс, маса тіла — 300 г) після забиття шляхом передозування суміші зазначених вище наркотичних засобів [9]. Як матрикс використано біосумісний макропористий гідрогель NeuroGel (FISO Technologies Inc., Quebec, Canada) з N-(2-гідроксипропіл)-метакриламідом в умовах гетерофазної сепарації шляхом радикальної полімеризації у пороутворювальному розчиннику з формуванням дивінілових поперечних зв'язків за наявності азоту як газової фази середовища [27, 28]. НСК отримували на 17-ту добу гестації з гіпокампа плода, вилученого в анестезованій самиці миші лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J, культивували у спеціальному середовищі [4] за наявності 10 нМ фактора росту фібробластів-2 (Sigma, США). Через 5 діб у середовище поміщали фрагменти макропористого гідрогелю, культивували протягом 10 діб, трансплантували у вигляді кубічних частин об'ємом 2 мм<sup>3</sup>, операційну рану пошарово зашивали. Застосовували системну антибактеріальну (Біцилін-5; Київмедпрепарат) та протизапальну (Дексаметазон, KRKA, Словенія) терапію у звичних дозах [9].

**Показник функції (ПФ) задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки** оцінювали згідно зі шкалою, запропонованою D. M. Basso, M. S. Beattie та J. C. Bresnahan (BBB) [5, 13]. Ураховуючи асинхронність визначення ПФ у різних когортах кожної експериментальної групи, у цьому та попередніх дослідженнях [3, 5—7, 9] використано стандартизовану часову шкалу відображення результатів — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 20 та 24-й тижень загального періоду спостереження. Приведення індивідуальних результатів моніторингу ПФ до зазначеної часової шкали здійснено шляхом квазілінійної рандомізованої інтерполяції за алгоритмом ковзного середнього. Відсутність суттєвого впливу використаного алгоритму на динаміку та внутріш-

ньогоруповий розподіл значень ПФ з'ясовано в окремому дослідженні з використанням релевантних методів статистичного аналізу.

Протягом перших 2 міс спостереження щотижневий приріст ПФ ( $V_{\text{ПФ}}$ , швидкість зміни ПФ з точністю до одного тижня згідно зі стандартизованою часовою шкалою) визначали за формулою:

$$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = \text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1},$$

де  $n$  — тиждень спостереження.

Аналогічно обчислювали прискорення приросту ПФ —  $a_{\text{ПФ}}$ :

$$\{a_{\text{ПФ}}\}_n = a_n - a_{n-1}.$$

Починаючи з 3-го місяця,  $V_{\text{ПФ}}$  і  $a_{\text{ПФ}}$  обраховували за формулою:

$$\{V_{\text{ПФ}}\}_n = (\text{ПФ}_n - \text{ПФ}_{n-1})/4,$$

$$\{a_{\text{ПФ}}\}_n = (a_n - a_{n-1})/4,$$

де  $n$  — місяць спостереження.

Розрахунок здійснювали автоматично у межах програмного пакета Statistica 10.0, умовно приймаючи значення ПФ,  $V_{\text{ПФ}}$  і  $a_{\text{ПФ}}$  одразу після виходу тварини зі стану наркотичного сну рівним нулю (стан спінального шоку).

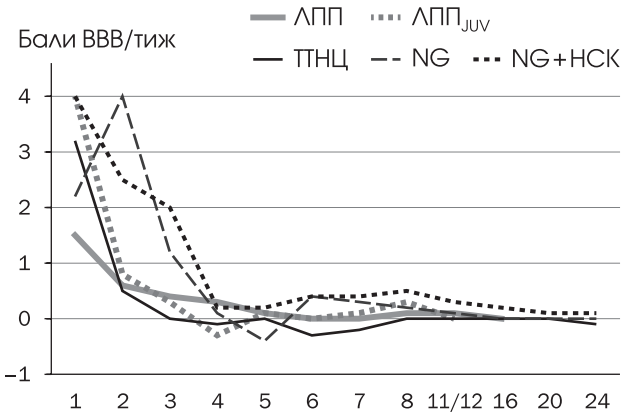
Для порівняльної оцінки середніх у групах значень досліджуваних показників використовували непараметричний U-тест Манна—Уїтні. В усіх випадках припущення щодо статистичної значущості отриманого результату вважали правильним, якщо ймовірність нульової гіпотези була меншою ніж 0,05 ( $p < 0,05$ ). Усереднені величини наведено у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  — середнє арифметичне значення величини,  $m$  — стандартна похибка середньоарифметичного значення.

**Результати та обговорення**

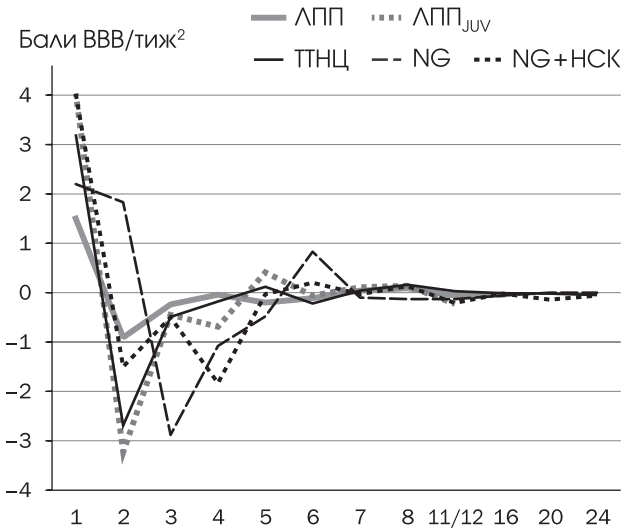
Протягом перших 2 тиж спостереження у групі «ЛПП» відзначали інтенсивне зменшення  $V_{\text{ПФ}}$  — з ( $1,5 \pm 0,3$ ) до ( $0,6 \pm 0,2$ ) бала/тиж, впродовж наступних 3 тиж — до ( $0,1 \pm 0,1$ ) бала/тиж, у подальшому до кінця експерименту значення  $V_{\text{ПФ}}$  наближалися до нуля (рис. 1). Значення  $a_{\text{ПФ}}$  були максимальними на 1-му тижні — ( $1,5 \pm 0,3$ ) бала/тиж<sup>2</sup>, мінімальними — на 2-му тижні спостереження ( $-0,91 \pm 0,3$ ) бала/тиж<sup>2</sup>), починаючи з 4-го тижня — нульовими (рис. 2). Фазність змін  $V_{\text{ПФ}}$  та  $a_{\text{ПФ}}$  відповідала виявленій для ПФ [5]. Статистично значущі зміни ПФ установлені на 2, 3, 8 та 16-му тижні [5].

Відновний процес у групі «ЛПП<sub>JUV</sub>» відрізнявся слабкою прогресивною динамікою протягом 2—3-го та 7—8-го тижня спостереження (див. рис. 1, 2). Величина  $V_{\text{ПФ}}$  у ці терміни дорівнювала ( $0,8 \pm 0,2$ ), ( $0,3 \pm 0,3$ ) та ( $0,3 \pm 0,1$ ) бала/тиж, статистично значущо відрізняючись від значень групи «ЛПП» на 1-му ( $p < 0,001$ ), 2-му ( $p = 0,015$ ), 4-му ( $p = 0,028$ ) та 5-му ( $p = 0,004$ ) тижні. Для величини  $a_{\text{ПФ}}$  були характерні слабкі коливання з максимумами на 3, 5 і 8-му тижні спостереження (відповідно  $-0,45 \pm 0,4$ ), ( $0,41 \pm 0,1$ ), ( $0,14 \pm 0,1$ ) бала/тиж<sup>2</sup>). Статистично значущі зміни ПФ у групі зареєстровано на 2—4-му та 8-му тижнях спостереження [5].

Для динаміки ПФ ЗІК у групі «ТНЦ» був характерний тривалий регрес протягом 2—6-го місяця експерименту (див. рис. 1, 2), додатні значення  $V_{\text{ПФ}}$  спостерігали лише впродовж 1—2-го тижня (відповідно ( $3,2 \pm 0,6$ ) та ( $0,5 \pm 0,2$ ) бала/тиж). Упродовж періоду регресу ПФ реєстрували від'ємні або близькі до нуля значення  $V_{\text{ПФ}}$  з мінімумом на 6—7-му тижні (відповідно  $-0,3 \pm 0,1$ ) та  $(-0,2 \pm 0,1)$  бала/тиж). Протягом 2—4-го і 6-го тижня та 4—6-го місяця фіксували від'ємні значення  $a_{\text{ПФ}}$  ( $-2,7 \pm 0,7$ )— $(-0,01 \pm 0,1)$  бала/тиж<sup>2</sup>), протягом 1-го та 7—12-го тижня — додатні ( $(3,2 \pm 0,6)$ )— $(0,03 \pm 0,2)$  бала/тиж<sup>2</sup>), що відповідає періодам, відповідно, прискорення та сповільнення регресу ПФ. Важливо, що значущі зміни ПФ описано на 2, 6, 7 та 24-му тижнях спостереження [9]. Статистично значущу відмінність значень  $V_{\text{ПФ}}$  групи «ТНЦ»



**Рис. 1.** Динаміка приросту показника функції ( $V_{\text{ПФ}}$ ) паретичної кінцівки щура в експериментальних групах упродовж періоду спостереження. Дані щодо статистичної значущості відмінностей наведено у тексті



**Рис. 2.** Динаміка приросту показника функції ( $a_{\text{ПФ}}$ ) паретичної кінцівки щура в експериментальних групах упродовж періоду спостереження

від показників групи «ЛПП» виявлено на 1-му тижні ( $p = 0,006$ ), тоді як від показників групи «ЛПП<sub>JUV</sub>» не вони не відрізнялися статистично значущо.

Для динаміки  $V_{пф}$  та  $a_{пф}$  у групі «NG» були характерні максимуми, зареєстровані відповідно на 2-му і 6-му ( $(4,0 \pm 0,7)$  та  $(0,4 \pm 0,2)$  бала/тиж) та 1—2-му і 6-му ( $(2,2 \pm 0,6)$ — $(0,8 \pm 0,5)$  бала/тиж<sup>2</sup>) тижні спостереження. Мінімуми зафіксовані відповідно на 1-му і 5-му ( $(2,2 \pm 0,6)$  та  $(-0,4 \pm 0,4)$  бала/тиж) і 3-му ( $(-2,9 \pm 0,8)$  бала/тиж<sup>2</sup>) тижні спостереження (див. рис. 1, 2). Значущі зміни ПФ відзначено на 2, 3, 7, 8, 12 та 20-му тижні спостереження [3, 4, 6, 10]. Статистично значущу відмінність значень  $V_{пф}$  від відповідного показника групи «ЛПП» виявляли протягом 2—4-го тижня ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,001$ ), від такого групи «ЛПП<sub>JUV</sub>» — на 2-му ( $p < 0,001$ ) та 3-му ( $p = 0,006$ ) тижні, від показника групи «ТТНЦ» — протягом 2—4-го та на 6-му тижні ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,004$ ;  $p = 0,008$ ;  $p = 0,048$ ).

Динаміка значень  $V_{пф}$  та  $a_{пф}$  групи «NG + НСК» характеризувалася наявністю максимумів відповідно на 1—3-му і 8-му тижні та на 1, 3, 6 і 8-му тижні спостереження, а також мінімумів на 1—5-му і 20—28-му та на 2, 4, 12—24-му тижні спостереження (див. рис. 1, 2). Від'ємні значення  $V_{пф}$  не виявлено, статистично значущі часові зміни ПФ групи фіксували на 2, 4, 5, 8, 16, 20, 24 та 28-му тижні [4]. Статистично значущу відмінність значень  $V_{пф}$  від показника групи «ЛПП» встановлено на 1-му та 4-му тижні ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ), від такого групи «ТТНЦ» — на 4-му тижні ( $p = 0,011$ ), від показника групи «NG» — впродовж перших 2 тиж ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,006$ ), від показника групи «ЛПП<sub>JUV</sub>» — не виявлено.

Порівняльний аналіз приросту показника рухової функції паретичної кінцівки доповнює уявлення про динаміку відновного процесу, в зіставленні з патофізіологічною періодизацією травми дає змогу звузати коло вірогідних механізмів впливу відновного втручання. Аналіз прискорення приросту показника рухової функції сприяє виявленню моментів суттєвих патофізіологічних змін у динаміці травматичного процесу, які є результатом трансформації кількісних особливостей тієї чи тієї складової травматичного процесу в якісні, дає змогу з'ясувати часові межі сутнісно відмінних механізмів відновлення рухової функції.

Інтенсивний приріст ПФ протягом першого тижня спостереження (гострий і ранній період травми) у групах «ТТНЦ», «NG + НСК» та «ЛПП<sub>JUV</sub>» можна інтерпретувати по-різному. Щодо групи «ЛПП<sub>JUV</sub>» така

динаміка ПФ свідчить про помірний (порівняно з групою «ЛПП») розвиток реакцій вторинного ураження тканини спинного мозку, серед яких ключовими є локальне запалення, набряк, ішемія, демієлінізація і нейротоксичність [24, 26]. Вікова специфіка цих реакцій при травмі спинного мозку залишається не вивченою.

Можна припустити, що нейрогенні клітини («NG + НСК», «ТТНЦ») пригнічують зазначені альтераційні реакції гострого та раннього періоду спінальної травми. Крім того, у випадку «ТТНЦ» суттєве значення має імуногенність тканини нюхової цибулини [8], реалізація якої може впливати на перебіг автоімунних реакцій у вогнищі травми спинного мозку.

Виходячи з отриманих даних, механізми позитивного впливу макропористого гідрогелю («NG») виявляються більшою мірою на етапі ранніх нейропластичних реакцій та ремієлінізації волокон перифокальної зони (ранній період травми). Популяція НСК, асоційованих з речовиною матриксу («NG + НСК»), подовжує період його позитивного впливу до 4-го тижня, збільшує повільне відновлення рухової функції у проміжний та пізній період травми, яке ініціюється у групах «NG» та «NG + НСК» на 5-му та 6-му тижні відповідно (див. рис. 2) і триває впродовж 2—3-го місяця («NG») та до кінця періоду спостереження («NG + НСК») (див. рис. 1). Відомо [10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 26], що основним механізмом відновлення рухової функції у проміжний та пізній період травми є налагодження альтернативних шляхів передачі збудження на денервовані мотонейрони за допомогою нейропластичних перебудов супраспінальних та спінальних нервових мереж, зокрема шляхом регенераційного росту аксонів крізь зону імплантації матриксу. Отже, трансплантовані у комплексі з макропористим гідрогелем НСК сприяють реалізації цього механізму.

## Висновки

Молодий вік тварини, трансплантація тканини нюхової цибулини або макропористого гідрогелю разом з нейрогенними стовбуровими клітинами у зону травми спинного мозку — це чинники, які сприяють відновленню рухової функції паретичної кінцівки у гострий та ранній період травми.

Асоційовані з макропористим гідрогелем нейрогенні стовбурові клітини стимулюють процес відновлення рухової функції паретичної кінцівки впродовж раннього, проміжного та пізнього періодів травми.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. Ц., В. М.; оперативні втручання — В. М., Ю. С.; моніторинг рухової функції, первинна обробка цифрових даних, інтерпретація отриманих результатів, написання тексту та редагування — В. М.; статистичне опрацювання даних — Н. Д.*

## Література

1. Полищук Н. Е., Слынько Е. И. Патогенез травмы спинного мозга, периодизация травматической болезни спинного мозга. Спинальный шок // Полищук Н. Е., Корж Н. А., Фищенко В. Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). — К.: Книга Плюс, 2001. — С. 42—56.
2. Слынько Е. И. Ургентна нейрохірургічна допомога при ускладненій хреботно-спинномозковій травмі в Україні // Укр. нейрохір. журн. — 2005. — № 3. — С. 63—74.
3. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Васильєв Р. Г. та ін. Вплив імплантатції NeuroGel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку // Укр. неврол. журн. — 2017. — № 1. — С. 65—71.
4. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Рибачук О. А. та ін. Вплив ксенотрансплантатції нейрогенних стовбурових клітин у комплексі з тканинним матриксом NeuroGel™ на відновлення рухової функції спинного мозку щура після експериментальної спінальної травми // Клін. хірургія. — 2017. — № 1. — С. 64—66.
5. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. та ін. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. І. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості // Укр. нейрохір. журн. — 2016. — № 2. — С. 18—27.
6. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. та ін. Тривала персистенція біосумісного стороннього тіла у хребтовому каналі за відкритої проникної травми спинного мозку: клініко-експериментальні та патоморфологічні особливості // Клін. хірургія. — 2016. — № 8. — С. 64—69.
7. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. та ін. Клініко-патоморфологічні особливості моделі відкритої проникної травми спинного мозку з тривалою персистенцією стороннього тіла у каналі хребта // Укр. нейрохір. журн. — 2016. — № 4. — С. 16—25.
8. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. Ce.re.bellum, або мозочок: монографія. — Вінниця: Нова Книга, 2013. — 272 с.
9. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В., Сенчик Ю. Ю. та ін. Вплив трансплантатції тканини нюхової цибулини на перебіг регенераційного процесу при травмі спинного мозку в експерименті // Укр. неврол. журн. — 2016. — № 3. — С. 59—65.
10. Цимбалюк В. І., Медведєв В. В. Спинной мозг. Элегия надежды: Монография. — Винниця: Нова Книга, 2010. — 944 с.
11. Ahuja C., Fehlings M. Concise review: bridging the gap: novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury // Stem Cells Transl. Med. — 2016. — Vol. 5 (7). — P. 914—924.
12. Assunção-Silva R. C., Gomes E. D., Sousa N. et al. Hydrogels and cell based therapies in spinal cord injury regeneration // Stem. Cells Int. — 2015. — 948040.
13. 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 (1). — P. 1—21.
14. Chamberlain J. D., Meier S., Mader L. et al. Mortality and longevity after a spinal cord injury: systematic review and meta-analysis // Neuroepidemiol. — 2015. — Vol. 44 (3). — P. 182—198.
15. Dray C., Rougon G., Debarbieux F. Quantitative analysis by in vivo imaging of the dynamics of vascular and axonal networks in injured mouse spinal cord // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2009. — Vol. 106 (23). — P. 9459—9464.
16. Garcia E., Aguilar-Cevallos J., Silva-Garcia R., Ibarra A. Cytokine and growth factor activation in vivo and in vitro after spinal cord injury // Mediators Inflamm. — 2016. — 9476020.
17. Kjell J., Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies // Dis Model Mech. — 2016. — Vol. 9 (10). — P. 1125—1137.
18. Krueger H., Noonan V. K., Trenaman L. M. et al. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada // Chronic Dis. Inj. Can. — 2013. — Vol. 33 (3). — P. 113—122.
19. Lin X. Y., Lai B. Q., Zeng X. et al. Cell transplantation and neuroengineering approach for spinal cord injury treatment: a summary of current laboratory findings and review of literature // Cell. Transplant. — 2016. — Vol. 25 (8). — P. 1425—1438.
20. Moghaddam A., Child C., Bruckner T. et al. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic spinal cord injury // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — Vol. 16 (4). — P. 7900—7916. doi: 10.3390/ijms16047900.
21. Ng M. T., Stammers A. T., Kwon B. K. Vascular disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury // Transl. Stroke Res. — 2011. — Vol. 2 (4). — P. 474—491.
22. Oliveri R. S., Bello S., Biering-Sørensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models // Neurobiol. Dis. — 2014. — Vol. 62. — P. 338—353.
23. Oteir A. O., Smith K., Stoelwinder J. U., Cox S. et al. The epidemiology of pre-hospital potential spinal cord injuries in Victoria, Australia: a six year retrospective cohort study // Inj. Epidemiol. [Internet]. — 2016. — Vol. 3 (1). — P. 1—8.
24. Siebert J. R., Eade A. M., Osterhout D. J. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles // BioMed. Res. International [Internet]. — 2015. — Vol. 2015. — 752572. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/752572>. doi: 10.1155/2015/752572.
25. Tian L., Prabhakaran M. P., Ramakrishna S. Strategies for regeneration of components of nervous system: scaffolds, cells and biomolecules // Regen. Biomater. — 2015. — Vol. 2 (1). — P. 31—45. doi: 10.1093/rb/rbu017.
26. Tsintou M., Dalamagkas K., Seifalian A. M. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: a biomaterials approach // Neural Regen Res. — 2015. — Vol. 10 (5). — P. 726—742.
27. Woerly S., Doan V. D., Sosa N. et al. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies // Int. J. Dev. Neurosci. — 2001. — Vol. 19 (1). — P. 63—83. PMID: 11226756.
28. Woerly S., Petrov P., Sykova E., Roitbak T. et al. Neural tissue formation within porous hydrogels implanted in brain and spinal cord lesions: ultrastructural, immunohistochemical, and diffusion studies // Tissue Engineering. — 1999. — Vol. 5 (5). — P. 467—488.

В. І. ЦЫМБАЛЮК<sup>1,2</sup>, В. В. МЕДВЕДЕВ<sup>2</sup>, Ю. Ю. СЕНЧИК<sup>3</sup>, Н. Г. ДРАГУНЦОВА<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

<sup>3</sup>Київська городська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

## Сравнительный анализ динамики уровня двигательной функции паретической конечности крысы на фоне травмы спинного мозга и восстановительных нейроинженерных вмешательств

**Цель** — сравнить динамику уровня двигательной функции на фоне одностороннего пересечения спинного мозга зрелой крысы, трансплантации ткани обонятельной луковицы (ТОЛ) и имплантации макропористого гидрогеля в сочетании с нейрогенными стволовыми клетками (НСК).

**Материалы и методы.** В качестве первичных цифровых данных использовали эмпирический материал, полученный в предыдущих исследованиях (В. І. Цимбалюк и др. 2016, 2017). Животные: зрелые (возраст — 5,5

мес, масса тела — 300 г) белые беспородные крысы-самцы (инбредная линия, производная Wistar) и крысы-самцы линии Wistar. Экспериментальные группы: «ЛПП» — левостороннее половинное пересечение (ЛПП) спинного мозга на уровне T11 (n=40), «ЛПП<sub>ЮВ</sub>» — ЛПП у животных молодого возраста (1 мес, n=32), «ТТЦ» — ЛПП + немедленная гомотопическая ТТЦ (n=34), «NG» (NeuroGel) — ЛПП + немедленная гомотопическая имплантация фрагмента макропористого гидрогеля (n=20), «NG + НСК» — ЛПП + немедленная гомотопическая имплантация фрагмента макропористого гидрогеля, ассоциированного с НСК фетального (E17) гиппокампа мыши (n=20). Мониторинг показателя функции (ПФ) паретической конечности проводили с использованием шкалы Basso—Beattie—Bresnahan, расчет еженедельного прироста ПФ, ускорения прироста, а также статистический анализ — с применением программного пакета Statistica 10.0.

**Результаты.** Наибольшие значения еженедельного прироста ПФ в группах «ЛПП», «ЛПП<sub>ЮВ</sub>» и «ТТЦ» отмечали на 1-й и 2-й неделе, в группе «NG» — на 1, 2, 3, 6- и 7-й неделе, в группе «NG + НСК» — на 1, 2, 3, 6, 7, 8 и 12-й неделе, наибольшие значения еженедельного ускорения прироста ПФ — на 1-й («ЛПП», «ТТЦ»), 1-й и 5-й («ЛПП<sub>ЮВ</sub>»), 1-й и 6-й («NG + НСК»), 1, 2 и 6-й («NG») неделе наблюдения.

**Выводы.** Учитывая полученные результаты и фазность течения спинальной травмы, можно предположить, что ТТЦ ограничивает ранние реакции вторичной альтерации, имплантация макропористого гидрогеля в большей степени стимулирует ранние нейропластические реакции и ремиелинизацию волокон перифокальной зоны, трансплантация НСК в комплексе с макропористым гидрогелем, кроме указанных механизмов, стимулирует пластичность нейрональных сетей и рост нервных волокон через зону повреждения в промежуточный и поздний период травмы.

**Ключевые слова:** травма спинного мозга, двигательная функция конечности, прирост и ускорение прироста двигательной функции, трансплантация ткани обонятельной луковицы, макропористый гидрогель, нейрогенные стволовые клетки, динамический анализ.

V. I. TSYMBALIUK<sup>1,2</sup>, V. V. MEDVEDIEV<sup>2</sup>, Yu. Yu. SENCHYK<sup>3</sup>, N. G. DRAGUNTSOVA<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>3</sup>Kyiv City Clinical Emergency Hospital

## Comparative analysis of the rat's paretic limb motor function level after spinal cord injury and restorative neuroengineering interventions

**Objective** — to compare the dynamics of motor function level after spinal cord hemisection, olfactory bulb tissue transplantation (OBTT) and macroporous hydrogel implantation in combination with neural stem cells (NSC).

**Methods and subjects.** As the primary digital data, empirical material obtained in a number of previous studies (V. I. Tsymbaliuk et al., 2016, 2017) was used. Animals: mature (5.5 months, 300 g; 1 month, 50 g) white male rats (inbred line derived from Wistar), male Wistar male rats. Experimental groups: «LSH» — spinal cord left-side hemisection (LSH) at the T11 level (n=40); «LSHJUV» — LSH in a young animals (1 month, n=32); «OBTT» — LSH + immediate homotopic OBTT (n=34); «NG» (NeuroGel) — LSH + macroporous hydrogel immediate homotopic implantation (n=20); «NG+NSC» — LSH + macroporous hydrogel with mouse fetal (E17) hippocampal NSC immediate homotopic implantation (n=20). Monitoring the paretic hindlimb function indicator (FI) was performed with the Basso—Beattie—Bresnahan scale (BBB). FI weekly gain (VFI, points per week — p/w), gain acceleration (aFI, points<sup>2</sup> per week — p<sup>2</sup>/w) calculation, as well as statistical analysis was performed within the software package Statistica 10.0.

**Results.** Peaks of the VFI was observed at the 1st and 2nd weeks («LSH», «LSHJUV», «OBTT»), in the «NG» group — at the 1st, 2nd, 3rd, 6th and 7th week, in the «NG+NSC» group — at the 1st, 2nd, 3rd, 6th, 7th, 8th and 12th week. Peak aFI was observed at the 1st («LSH», «OBTT»), 1st and 5th («LSHJUV»), 1st and 6th («NG+NSC»), 1st, 2nd and 6th («NG») weeks of observation.

**Conclusions.** Taking into account the obtained data, it can be assumed that the OBTT limits the response of the early secondary alteration, macroporous hydrogel implantation — to more extent stimulates early neuroplastic reactions and remyelination of fibers of the perifocal zone, NSC transplantation in combination with macroporous hydrogel, in addition to the mentioned two mechanisms, stimulates the plasticity of neuronal networks and the growth of nerve fibers through the lesion area in the intermediate and late period of trauma.

**Key words:** spinal cord injury, limb motor function, gain of motor function and gain acceleration, olfactory bulb tissue transplantation, macroporous hydrogel, neural stem cells, dynamic analysis.



О. М. ЦУПИКОВ<sup>1,2</sup>, В. М. КИРИК<sup>2</sup>, К. В. ЯЦЕНКО<sup>1</sup>,  
Г. М. БУТЕНКО<sup>2</sup>, Г. Г. СКИБО<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ

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

## Ефективність використання зеленого флуоресцентного білка як маркера для ідентифікації трансплантованих нейральних прогеніторних клітин у нервовій тканині мишей

**Мета** — оцінити ефективність використання зеленого флуоресцентного білка (GFP) як маркера донорських клітин у тканинах реципієнта у віддалені строки після трансплантації.

**Матеріали і методи.** Експериментальним тваринам трансплантували нейральні прогеніторні клітини, виділені з гіпокампів мишей лінії FVB-Cg-Tg(GFP)5Nagy/J, трансгенних за геном GFP. Через 90 днів після трансплантації GFP-позитивних нейральних прогеніторних клітин проведено імуногістохімічний аналіз зрізів мозку із використанням антитіл проти GFP за допомогою конфокального та електронного мікроскопа.

**Результати.** Імуногістохімічне дослідження з використанням антитіл проти GFP показало, що на 90-ту добу після стереотаксичної трансплантації у гіпокамп GFP-позитивні клітини диференціювалися в клітини з нейронною та гліальною морфологією. Ультраструктурний аналіз виявив, що трансплантовані GFP-позитивні клітини утворювали синаптичні контакти між донорськими клітинами і нейронами реципієнта на 90-ту добу після трансплантації.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про те, що GFP — це надійний нетоксичний маркер, який дає змогу ідентифікувати донорські клітини навіть у віддалені (до 90 діб) строки після трансплантації. Імуногістохімічне фарбування зрізів мозку із використанням антитіл проти GFP дає змогу візуалізувати донорські GFP-позитивні клітини за допомогою як конфокального, так і електронного мікроскопа.

**Ключові слова:** зелений флуоресцентний білок, нейральні прогеніторні клітини, трансплантація.

Сучасний розвиток клітинних і тканинних технологій тісно пов'язаний з новітніми розробками в галузі біохімії, біофізики та нанотехнологій. Виявлення і моніторинг клітинних та тканинних трансплантатів має важливе значення для розвитку клітинної терапії [3, 9]. Саме тому однією з актуальних проблем регенеративної медицини є не лише поліпшення проліферативного і диференційного потенціалу клітин в умовах культивування *in vitro*, а і безпечна, надійна та тривала оцінка міграції і диференціювання трансплантованих клітин в організ-

мі реципієнта *in vivo* [8]. З цією метою запропоновано варіанти мічення трансплантованих клітин: радіонуклідні, магнітні, флуоресцентні, генні тощо. Основними вимогами до таких міток є їх біосумісність і нетоксичність, відсутність впливу на геном клітини та її метаболізм, висока чутливість до виявлення сучасними методами ідентифікації маркера навіть в одній клітині протягом тривалого часу, мінімальне зниження здатності до детекції при поділі та диференціюванні клітин. Такими мітками можуть бути синтетичні аналоги нуклеотидів ДНК (бромдезоксидуридин (BrdU)), радіонукліди (<sup>99</sup>Tc) тощо [1, 2, 10]. Але ці мітки не завжди стійкі та пе-

© О. М. Цупиков, В. М. Кирик, К. В. Яценко, Г. М. Бутенко, Г. Г. Скибо, 2017

редбачають попередній вплив на організм донора або культуру клітин для мічення їх безпосередньо перед процедурою трансплантації. Раніше також активно застосовували хромосомні маркери (виявлення Y-хромосоми у самок-реципієнтів клітин від самців, лінія мишей T6T6 тощо), але новим перспективним напрямом є використання трансгенних тварин, клітини яких стійко експресують гени, відповідальні за продукцію нетипових для організму реципієнта білків ( $\beta$ -галактозидаза *E. coli*, флуоресцентні білки), які можна виявляти імуногістохімічними або іншими методами [7]. Так, зелений флуоресцентний білок (від англ. green fluorescent protein (GFP)) є важливим маркером донорських клітин в організмі реципієнта завдяки нетоксичності та можливості виявлення простими методами візуалізації без руйнування структури тканин [6, 11].

GFP було виділено з медузи *Aequorea victoria* в 1961 р. [5], однак широко застосовувати його почали лише в 1990-ті роки, після того як вдалося клонувати ген *GFP* з медузи і показати, що цей білок, будучи синтезований практично в будь-якому організмі, флуоресцює під впливом ультрафіолетового випромінювання з довжиною хвилі від 395 до 470 нм [4].

Ген *GFP* можна вводити у клітини тварин за допомогою плазмідного або вірусного вектора. У разі введення в зиготу він забезпечує стійку експресію GFP у всіх тканинах і органах генетично модифікованої тварини. Для створення таких трансгенних тварин найчастіше використовують техніку прямої мікроін'єкції ДНК у пронуклеуси зигот.

**Мета роботи** — оцінити ефективність використання зеленого флуоресцентного білка (GFP) як маркера донорських клітин у тканинах реципієнта у віддалені строки після трансплантації.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено на самках мишей лінії FVB дикого типу (10 тварин) та FVB-Cg-Tg(GFP)5Nagy/J (5 тварин), трансгенних за геном *GFP* під промотором  $\beta$ -актину, віком 4—5 міс, яких утримували в стандартних умовах віварію ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України» з вільним доступом до води та їжі. Всі роботи з експериментальними тваринами проводили з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою», а також принципів біоетики та норм біологічної безпеки.

#### *Отримання GFP-позитивних нейральних прогеніторних клітин з фетального гіпокампа миші*

У стерильних умовах з мозку плодів на 17—18-ту добу ембріонального розвитку від мишей лінії FVB-Cg-Tg(GFP)5Nagy/J, трансгенних за геном

*GFP*, виділяли гіпокампи. Фетальну нервову тканину механічно дисоціювали за допомогою пастерівських піпеток різного діаметра у середовищі Neurobasal (Gibco, США). Отриману суспензію клітин пропускати крізь нейлонові клітинні фільтри (Falcon, США) з діаметром пор 40 мкм. Очищену фракцію нейральних прогеніторних клітин (НПК) отримували центрифугуванням суспензії клітин у градієнті щільності (22 % розчин Percoll). Частку життєздатних клітин у суспензії визначали методом проточної цитометрії за допомогою лазерного цитофлуориметра-сортера BD FACSAria (Becton Dickinson, США) після інкубації суспензії клітин з 7-аміноактиноміцином (7-AAD) (Becton Dickinson, США).

#### *Трансплантація GFP-позитивних нейральних прогеніторних клітин*

Свіжоізолювану та очищену суспензію НПК ( $2,0\text{—}2,5 \cdot 10^5$  клітин у 2 мкл середовища Neurobasal) стереотаксично трансплантували в гіпокамп експериментальних тварин (координати від брегми: lateral —  $\pm 1,5$  мм, posterior — 2,0 мм, dorsoventrally — 1,7 мм) під комбінованим 2,2,2-трибромоетаноловим наркозом (125 мг/кг, інтраперитонеально).

#### *Імуногістохімічний аналіз вібротомних зрізів головного мозку*

Забір матеріалу для імуногістохімічного аналізу проводили у тварин на 90-ту добу після трансплантації НПК. Перед забором матеріалу мишей наркотизували внутрішньом'язовим введенням каліпсолю (75 мг/кг маси тіла) та інгаляційно ефіром. Фіксацію тканини проводили методом транскардіальної перфузії-фіксації 4 % розчином формальдегіду на 0,1 М фосфатному буфері з pH 7,4. За допомогою вібратора VT1000A (Leica, Німеччина) виготовляли фронтальні зрізи мозку завтовшки 40 мкм. Після промивки у 0,1 М фосфатному буфері зрізи блокували у розчині 0,1 М фосфатного буфера (pH 7,4) з додаванням 0,5 % бичачого сироваткового альбуміну та 0,3 % Тритон X-100. Для виявлення донорських клітин використовували антитіла проти GFP (1 : 7000, Novus Biologicals, США). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою вторинних антитіл, кон'югованих з AlexaFluor 488 (1 : 1000, Molecular Probes Inc., США). Пофарбовані зрізи покривали середовищем ImmMOUNT (Thermo Scientific, США). Імуногістохімічно забарвлені зрізи мозку досліджували за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопа FV1000-BX61WI (Olympus, Японія).

#### *Імуногістохімічний аналіз GFP-позитивних трансплантованих клітин на електронно-мікроскопічному рівні*

Фіксацію тканини у наркотизованих тварин (каліпсол (75 мг/кг) — внутрішньом'язово, ефір — інгаляційно) проводили методом транскардіальної перфузії-фіксації охолодженням 2 % розчином фор-

мальдегіду та 0,2 % розчином глутаральдегіду (Sigma-Aldrich, США) на 0,1 М фосфатному буфері, рН 7,4. Головний мозок після виділення промивали в 0,1 М фосфатному буфері. За допомогою вібратора VT1000A (Leica, Німеччина) виготовляли фронтальні зрізи мозку завтовшки 150 мкм. Зрізи інкубували протягом ночі з первинними козячими анти-GFP антитілами (1:500, Novus Biologicals, США) при 4 °С. Потім тканину інкубували з біотинізованими кролячими анти-козячими вторинними антитілами (1:200, DakoCytomation, США) при кімнатній температурі протягом 2 год. Для візуалізації вторинних антитіл використовували звідин-біотинпероксидазний комплекс (ABC) (Vector Laboratories, США) з подальшою інкубацією з 3,3'-діамінобензидином тетрахлоридом (DAB) і 0,015 % перекисом водню. Після DAB реакції зрізи дофіксували в 1 % розчині осмію (Sigma-Aldrich, США) на 0,1 М фосфатному буфері, у висхідних концентраціях спирту, а потім поміщали в епоксидну смолу Епон. Ультратонкі зрізи виготовляли за допомогою алмазного ножа і контрастували цитратом свинцю та ураніацетатом. Для ідентифікації GFP/DAB-мічених клітин і синаптичних контактів зрізи досліджували на електронному мікроскопі JEOL 100-CX (JEOL, Японія). На електронограмах синапсами вважали структури, які мали як мінімум 2—3 синаптичні везикули в пресинаптичній терміналі, постсинаптичну щільність у постсинапсі та синаптичну щілину між ними.

**Результати та обговорення**

Перед трансплантацією аналізували життєздатність свіжоізолюваних НПК та підраховували кількість GFP-позитивних клітин у цій популяції. Частка життєздатних свіжоізолюваних НПК після виділення з гіпокампа і очищення становила від 89,8 до 93,5 %. Вміст GFP-позитивних клітин серед життєздатних у цій фракції — від 97,5 до 99,5 % (рис. 1).

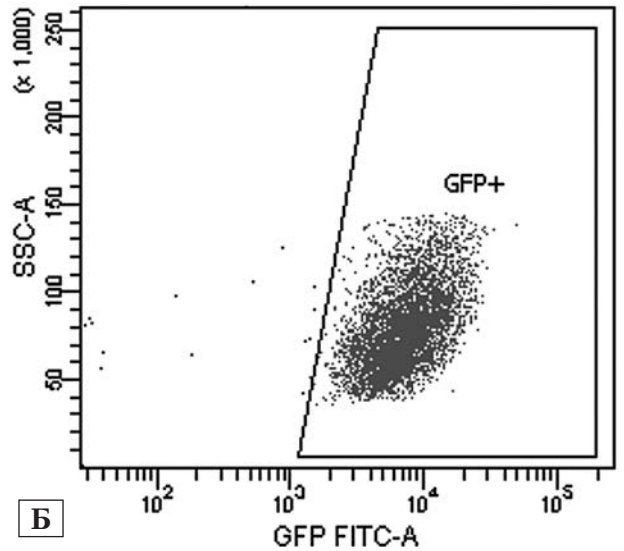
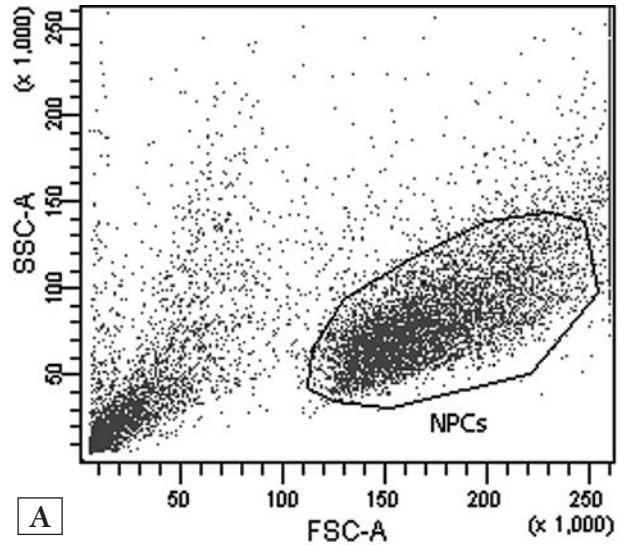
Імуногістохімічне дослідження з використанням антитіл проти GFP показало, що на 90-ту добу після стереотаксичної трансплантації у гіпокамп GFP-позитивні клітини диференціювалися в клітини з нейронною (рис. 2А) та гліальною (GFAP-позитивні) (рис. 2Б, В) морфологією.

GFP-позитивні нейрони мали добре розгалужене дендритне дерево (див. рис. 2А). На дендритах виявлялися чітко виражені шипики (див. рис. 2А, вставка), що може свідчити про утворення синаптичних контактів між трансплантованими клітинами та нейронами гіпокампа реципієнта.

Для підтвердження наявності синаптичних контактів між трансплантованими GFP-позитивними клітинами та нейронами реципієнта проведено імуногістохімічний аналіз зрізів гіпокампа за допомогою електронного мікроскопа. GFP-позитивні донорські клітини легко було візуалізувати на електронограмах через інтенсивно-чорне електронно-

щільне забарвлення цитоплазми і відростків унаслідок діамінобензидинової (DAB) реакції (рис. 3).

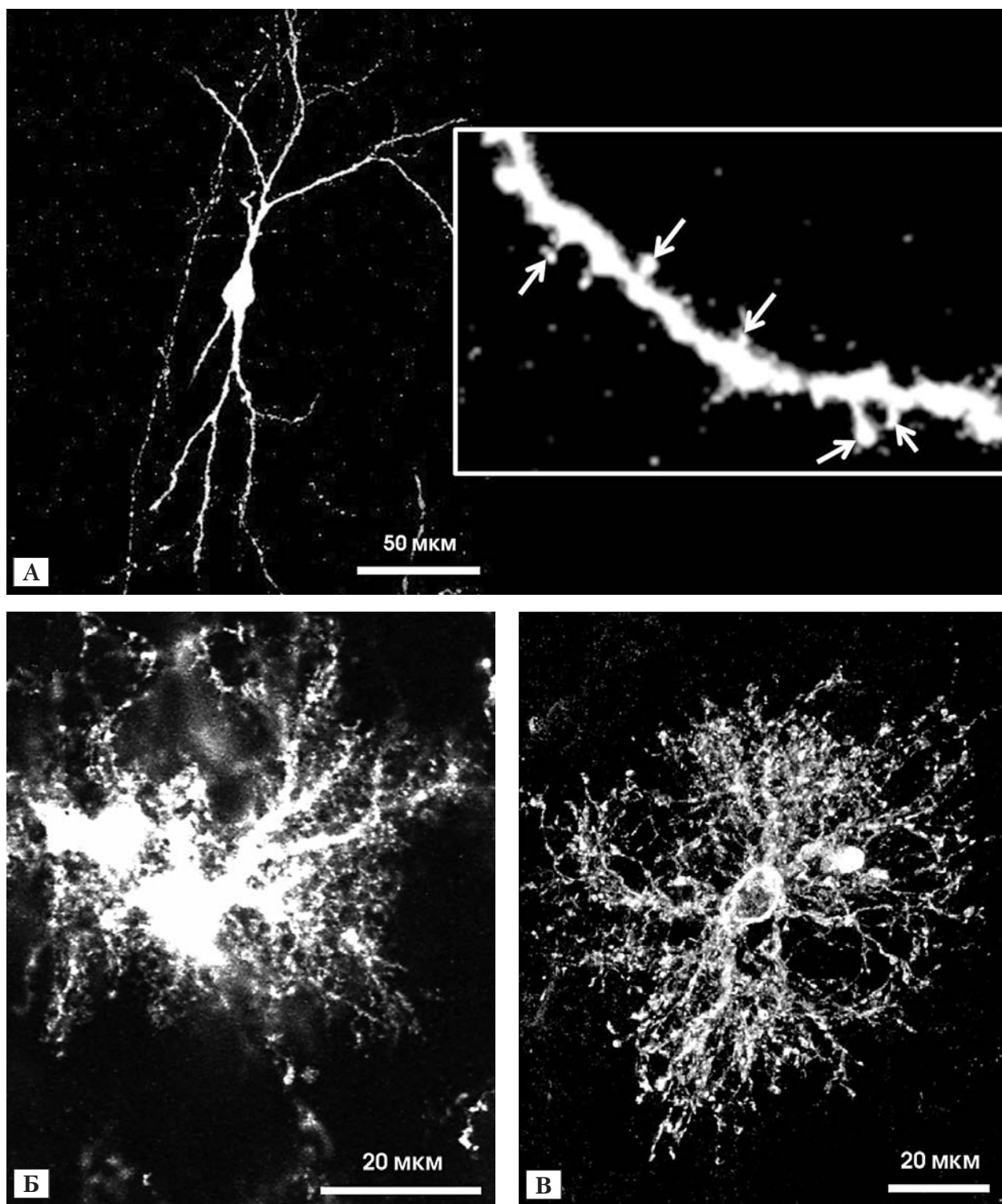
Ультраструктурне дослідження підтвердило, що GFP/DAB-позитивні пре- та постсинаптичні структури утворювали контакти із GFP-негативними синапсами (див. рис. 3).



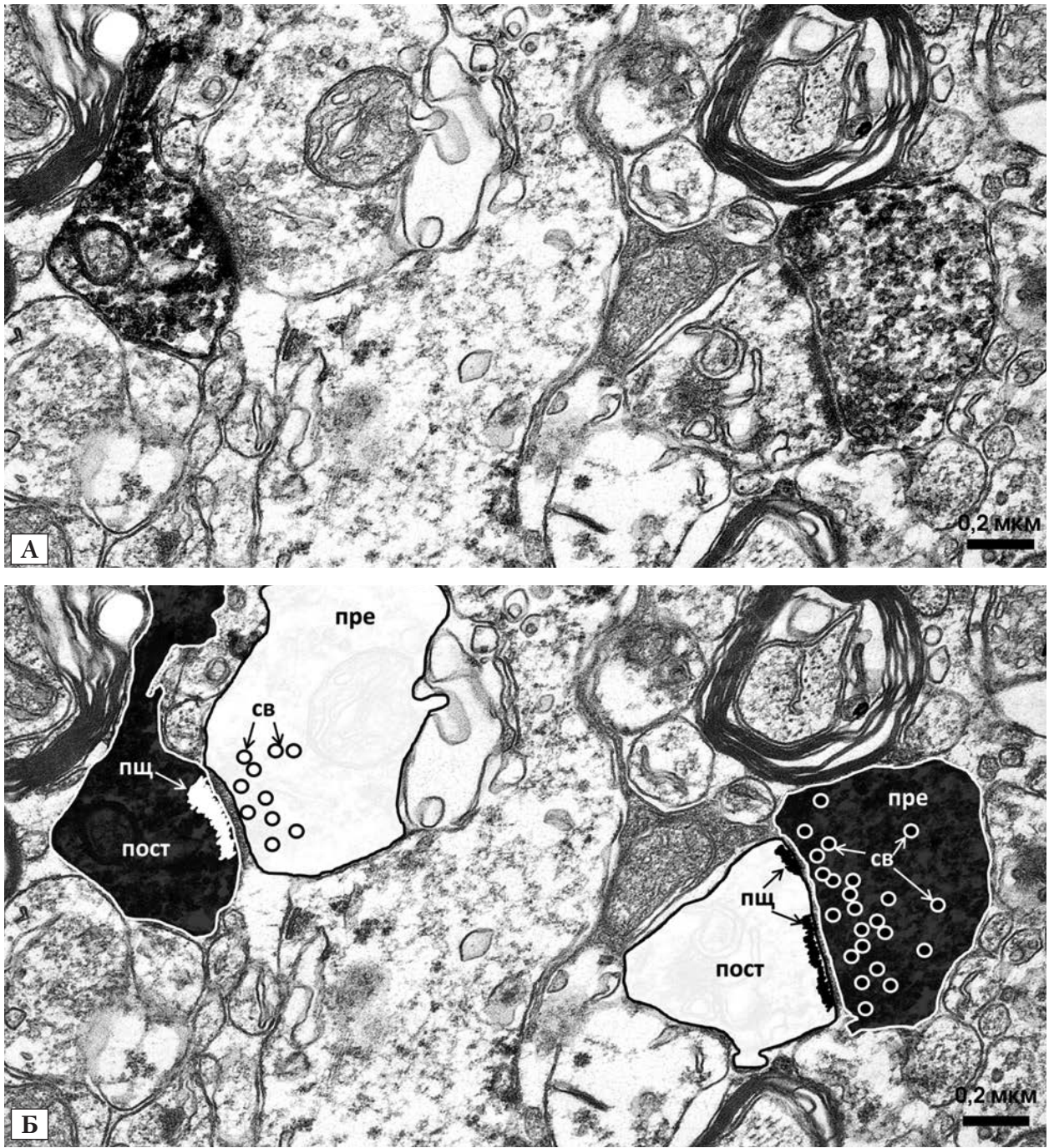
Tube: NPCs GFP

Population	#Events	%Parent
All Events	10,000	100.0
NPCs	5,092	50.9
GFP+	5,066	99.5

**Рис. 1.** Визначення за допомогою лазерного цитофлуориметра-сортера FACSAria кількості GFP-позитивних клітин у суспензії: А — відбір популяції непошкоджених клітин; Б — виявлення GFP-позитивних живих клітин на каналі флуоресценції FITC; В — абсолютна та відносна кількість проаналізованих клітин за ієрархією аналізу



**Рис. 2.** Конфокальні зображення GFP-позитивних трансплантованих клітин в СА1 зоні гіпокампа на 90-ту добу після трансплантації: А — GFP-позитивна клітина, яка має морфологічні особливості нейрона. У вставці показано дендритний відросток із шипиками (позначено стрілками) при збільшенні; Б — GFP-позитивна клітина, яка за морфологічними ознаками подібна до астроциту; В — GFP-позитивна клітина з морфологічними характеристиками олігодендроциту.



**Рис. 3.** Електронно-мікроскопічні зображення GFP/DAB-позитивних синаптичних контактів: А — два GFP/DAB-позитивні синаптичні контакти. Зліва — простий синапс із безперервною постсинаптичною щільністю у GFP/DAB-позитивній постсинаптичній структурі, яка контактує з GFP-негативною пресинаптичною терміналю (ПРЕ). Справа — перфорований синапс з чітким перериванням постсинаптичної щільності (позначено стрілками) у GFP/DAB-негативній постсинаптичній структурі, яка контактує з GFP-позитивною пресинаптичною терміналю; Б — схематичне зображення електронограми (А). Чорним кольором позначені GFP/DAB-позитивні структури, білим — GFP/DAB-негативні. ПРЕ — пресинаптична терміналь; ПОСТ — постсинаптична структура; ПЩ — постсинаптична щільність; СВ — синаптичні везикули

Для визначення синаптичних контактів використовували такі критерії: наявність синаптичних везикул у пресинапсі, синаптичної щільності та постсинаптичної щільності (ПЩ) (див. рис. 3Б). Ультраструктурні характеристики синаптичних контактів, утворених донорськими клітинами, не відрізнялися від синапсів у гіпокампі реципієнта. Спостерігали різні типи синаптичних контактів: прості, з безперервною ПЩ (див. рис. 3, лівий синапс) і перфоровані з переривчастою ПЩ (див. рис. 3, правий синапс).

Таким чином, імуногістохімічне фарбування на електронно-мікроскопічному рівні із використанням антитіл проти GFP дає змогу не лише ідентифікувати GFP-позитивні трансплантовані клітини у тканині реципієнта, а і в деяких випадках проаналізувати потенційне диференціювання конкретної донорської клітини, уникаючи подвійного чи потрійного імуногістохімічного фарбування.

Крім того, електронна мікроскопія дає змогу аналізувати взаємодію GFP-позитивних донорських клітин із клітинами реципієнта або інші морфологічні аспекти, які складно виявляти за допо-

могою конфокальної мікроскопії. Як показано в нашій роботі, електронна мікроскопія дає змогу дослідити утворення синаптичних контактів між трансплантованими GFP-позитивними клітинами та нейронами реципієнта, а також аналізувати ультраструктурні характеристики таких контактів.

Отже, результати електронно-мікроскопічного аналізу свідчать про те, що GFP — це зручний маркер для мічення донорських GFP-позитивних клітин, який дає змогу візуалізувати їх не лише на світловому рівні, а й на електронно-мікроскопічному із збереженням ультраструктурних характеристик трансплантованих клітин.

### Висновки

GFP — це надійний нетоксичний маркер, який дає змогу ідентифікувати донорські клітини навіть у віддалені (до 90 діб) строки після трансплантації. Імуногістохімічне фарбування зрізів мозку із використанням антитіл проти GFP дає змогу візуалізувати донорські GFP-позитивні клітини як на світловому, так і на електронно-мікроскопічному рівні.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів — О. Ц.; збір та опрацювання матеріалу — О. Ц., В. К., К. Я.; написання тексту — О. Ц., В. К.; редактування — Г. Б., Г. С.*

### Література

1. Coulombel L. Identification of hematopoietic stem/progenitor cells: strength and drawbacks of functional assays // *Oncogene*. — 2004. — Vol. 23 (43). — P. 7210—7222.
2. Donahue R. E., Srinivasula S., Uchida N. et al. Discordance in lymphoid tissue recovery following stem cell transplantation in rhesus macaques: an in vivo imaging study // *Blood*. — 2015. — Vol. 126 (24). — P. 2632—2641.
3. Ferreira L., Karp J. M., Nobre L. et al. New Opportunities: The use of nanotechnologies to manipulate and track stem cells // *Cell. Stem Cell*. — 2008. — Vol. 3. — P. 136—146.
4. Prasher D. C., Eckenrode V. K., Ward W. W. et al. Primary structure of the *Aequorea victoria* green fluorescent protein // *Gene*. — 1992. — Vol. 111. — P. 229—233.
5. Sanders J. K., Jackson S. E. The discovery and development of the green fluorescent protein, GFP // *Chem. Soc. Rev.* — 2009. — Vol. 38 (10). — P. 2821—2822. doi: 10.1039/b917331p.
6. Schneider A. F., Hackenberger C. P. Fluorescent labelling in living cells // *Curr. Opin. Biotechnol.* — 2017. — Vol. 7 (48). — P. 61—68.
7. Skuk D., Tremblay J. P. First study of intra-arterial delivery of myogenic mononuclear cells to skeletal muscles in primates // *Cell Transplant.* — 2014. — Vol. 23 (Suppl. 1). — S141—150.
8. Wang Y., Xu C., Ow H. Commercial nanoparticles for stem cell labeling and tracking // *Theranostics*. — 2013. — Vol. 3. — P. 544—560. doi: 10.7150/thno.5634.
9. Xu C., Mu L., Roes I. et al. Nanoparticle-based monitoring of cell therapy // *Nanotechnology*. — 2011. — Vol. 22 (49). — P. 494001. doi: 10.1088/0957-4484/22/49/494001
10. Yan F., Yue W., Zhang Y. L. et al. Chitosan-collagen porous scaffold and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke // *Neural. Regen. Res.* — 2015. — Vol. 10 (9). — P. 1421—1426. doi: 10.4103/1673-5374.163466.
11. Yu J., Hao G., Wang D. et al. Therapeutic effect and location of GFP-labeled placental mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis in rats // *Stem Cells Int.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 1798260.

О. М. ЦУПИКОВ<sup>1,2</sup>, В. М. КИРИК<sup>2</sup>, Е. В. ЯЦЕНКО<sup>1</sup>, Г. М. БУТЕНКО<sup>2</sup>, Г. Г. СКИБО<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Інститут фізіології імені А. А. Богомольця НАН України, Київ

<sup>2</sup> ГУ «Інститут генетическої і регенеративної медицини НАМН України», Київ

## Эффективность использования зеленого флуоресцентного белка как маркера для идентификации трансплантированных нейтральных прогениторных клеток в нервной ткани мышей

**Цель** — оценить эффективность использования зеленого флуоресцентного белка (GFP) как маркера донорских клеток в тканях реципиента в отдаленные сроки после трансплантации.

**Матеріали и методи.** Експериментальним животним трансплантировали нейральные прогениторные клетки, которые были выделены из гиппокампов мышей линии FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J, трансгенных по гену GFP. Через 90 дней после трансплантации GFP-положительных нейральных прогениторных клеток был проведен иммуногистохимический анализ срезов мозга с использованием антител против GFP с помощью светового и электронного микроскопа.

**Результаты.** Иммуногистохимическое исследование с использованием антител против GFP показало, что на 90-е сутки после стереотаксической трансплантации в гиппокамп GFP-положительные клетки дифференцировались в клетки с нейронной и глиальной морфологией. Ультраструктурный анализ выявил, что трансплантированные GFP-положительные клетки образовали синаптические контакты между донорскими клетками и нейронами реципиента на 90-е сутки после трансплантации.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что GFP — это надежный нетоксичный маркер, позволяющий идентифицировать донорские клетки даже в отдаленные (до 90 суток) сроки после трансплантации. Иммуногистохимическое окрашивание срезов мозга с использованием антител против GFP позволяет визуализировать донорские GFP-положительные клетки при помощи как светового, так и электронного микроскопа.

**Ключевые слова:** зеленый флуоресцентный белок, нейральные прогениторные клетки, трансплантация.

O. M. TSUPYKOV <sup>1,2</sup>, V. M. KYRYK <sup>2</sup>, K. V. YATSENKO <sup>1</sup>, G. M. BUTENKO <sup>2</sup>, G. G. SKIBO <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine, Kyiv

## The efficiency of using green fluorescent protein as a marker for the identification of transplanted neural progenitor cells in mice nervous tissue

**Objective** — to evaluate the efficiency of green fluorescent protein (GFP) usage as a marker of donor cells in the recipient's tissues in the long term after transplantation.

**Methods and subjects.** Neural progenitor cells (NPCs) isolated from the hippocampus of the FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J mice transgenic by the GFP gene were transplanted stereotactically into hippocampus of the experimental animals. 90 days after GFP-positive NPC transplantation, an immunohistochemical analysis of brain sections at the light and electron microscopic levels using antibodies against GFP was performed.

**Results.** An immunohistochemical study using antibodies against GFP showed that at the 90th day after transplantation in the hippocampus, GFP-positive cells were differentiated into the cells with neuronal and glial morphology. The ultrastructural analysis showed that transplanted GFP-positive cells formed synaptic contacts between donor cells and recipient's neurons at 90 days after transplantation.

**Conclusions.** The results of the study indicate that GFP is a reliable non-toxic marker that allows to identify donor cells even in the late (up to 90 days) post-grafting period. Immunohistochemical staining of brain sections using antibodies against GFP allows to visualize donor GFP-positive cells at both light and electron microscopic levels.

**Key words:** green fluorescent protein, neural progenitor cells, transplantation.

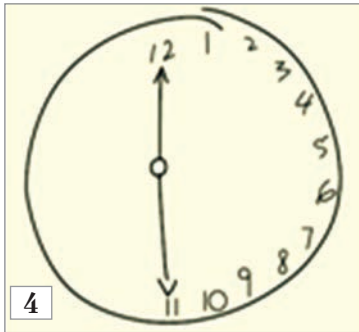
За пропозицією доктора медичних наук професора Вікторії Анатоліївни Гриб, завідувача кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, і асистента кафедри, нейрохірурга Вячеслава Семеновича Ботєва друкуємо підбірку тестів з неврології, які увійшли до екзаменаційних питань на 9-му європейському іспиті з неврології в Амстердамі, 23 червня 2017 р.

Сподіваємося, що такі публікації будуть цікавими і корисними для практичних лікарів-неврологів, і плануємо продовжити їх друк не лише українською, а й англійською мовами.

## Тести з неврології

Ілюстративний матеріал до тестів розміщено на с. 59. Номер фото відповідає номеру запитання.

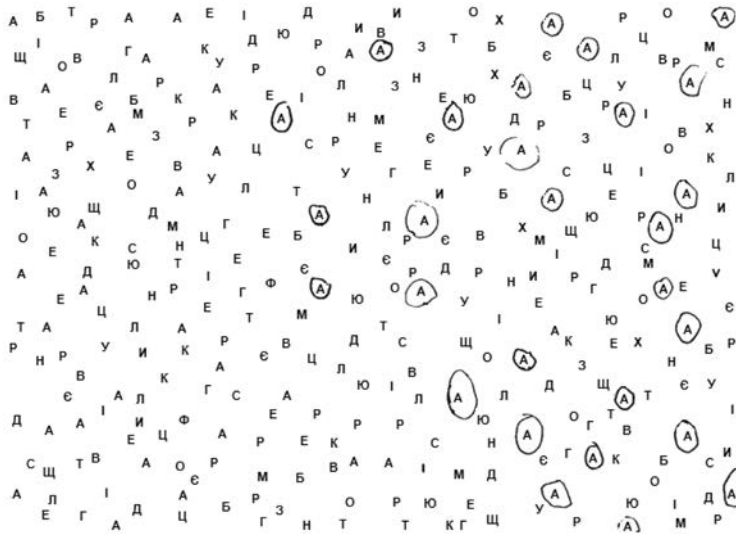
1. 20-річну дівчину турбують судомні напади і слабкість у лівій руці. При огляді: ураження шкіри у вигляді невуса на обличчі в ділянці очної і верхньощелепної гілок трійчастого нерва праворуч. Яку патологію буде виявлено за допомогою комп'ютерної томографії головного мозку?
  - А. Гемангіобластома
  - Б. Аневризма Шарко — Бушара
  - В. Артеріовенозна мальформація
  - Г. Ангіома м'якої мозкової оболонки
  - Д. Веретеноподібна (фузиформна) аневризма
2. У цього хворого спадкове захворювання, яке належить до групи факоматозів, супроводжується неврологічними, психічними і гормональними порушеннями, а також змінами в кістках. Який найімовірніший діагноз?
  - А. Туберозний склероз
  - Б. Нейрофіброматоз 1 типу
  - В. Нейрофіброматоз 2 типу
  - Г. Хвороба Гіппеля — Ліндау
  - Д. Множинна ендокринна неоплазія 1 типу
3. Перелічені нижче симптоми характерні для синдрому Паріно за винятком...
  - А. Ретракція повік
  - Б. Конвергентно-ретракційний ністагм
  - В. Параліч погляду вгору та акомодатії при збереженні інших рухів очей
  - Г. Збереження реакції зіниць на світло і звуження зіниць при конвергенції
4. До вас на прийом привезли 43-річного хворого, який кілька місяців тому переніс геморагічний інсульт. Родичі хворого розповіли, що з ним відбувається щось дивне: він їсть лише з правої половини тарілки і повністю ігнорує ліву половину тулуба. Хворий правша. Ось так на ваше прохання він намалював циферблат годинника. Яка частина головного мозку уражена у хворого?
  - А. Ліва лобова частка
  - Б. Права лобова частка
  - В. Ліва скронева частка
  - Г. Обидві півкулі мозку
  - Д. Права лобно-тім'яна ділянка
5. Дослідження функції якого нерва показане на фотографії?
  - А. Глибокий малогомілковий нерв
  - Б. Великогомілковий нерв
  - В. Поверхневий малогомілковий нерв
  - Г. Медіальний підшоввий нерв
  - Д. Латеральний підшоввий нерв



6. Яке захворювання показане на фотографії?

- А. Нейрофіброматоз 2 типу
- Б. Синдром Легіуса (Legius)
- В. Синдром Мунка (Muenke)
- Г. Синдром Пфайфера (Pfeiffer)
- Д. Акантоз (Acanthosis nigricans)

7. 47-річному пацієнту з ішемічним інсультом під час обстеження запропонували відзначити в таблиці всі літери «А». Він зробив це, повністю ігноруючи ліву половину таблиці.



Де розташоване вогнище ураження?

- А. Ліва скроневая частка
- Б. Права скроневая частка
- В. Ліва лобно-тім'яна частка
- Г. Права лобно-тім'яна частка
- Д. Обидві півкулі головного мозку

8. Яке з перерахованих нижче захворювань відповідає клінічній картині на фото?

- А. Розсіяний склероз
- Б. Гамартома сітківки
- В. Гліома зорового нерва
- Г. Артеріовенозна мальформація
- Д. Нейросенсорна приглухуватість

9. Лікар попросив пацієнтку стати навшпиньки. Функцію якого нерва перевіряють?

- А. Литковий нерв (*n. suralis*)
- Б. Підшкірний нерв (*n. saphenus*)
- В. Великомілковий нерв (*n. tibialis*)
- Г. Глибокий малогомілковий нерв (*n. fibularis profundus*)
- Д. Поверхневий малогомілковий нерв (*n. fibularis superficialis*)

10. Яке з перерахованих нижче захворювань відповідає клінічній картині на фото?

- А. Менін (MEN1)
- Б. Хвороба Коудена
- В. Туберозний склероз
- Г. Хвороба Гіппеля–Ліндау
- Д. Синдром Горліна–Гольца

11. Що з перерахованого можна очікувати у хворого з природженим синдромом Горнера?

- А. Диплопія
- Б. Конвергентно-ретракційний ністагм
- В. Почервоніння райдужної оболонки (*iris rubeosis*)
- Г. Колір райдужної оболонки ураженого ока темніше
- Д. Колір райдужної оболонки ураженого ока світліше

12. Хворий скаржиться на дифузний абдомінальний біль. Який діагноз?

- А. Цинга
- Б. Лейкемія
- В. Амілоїдоз
- Г. Отруєння свинцем
- Д. Сімейна середземноморська лихоманка

13. Ураження якого нерва ілюструє жест святого Бенедикта?

- А. Ліктьового
- Б. Променевого
- В. Серединного
- Г. М'язово-шкірного
- Д. Переднього міжкісткового

14. Функцію якого нерва перевіряють, якщо великий і вказівний пальці утворюють кільце (знак о'кей)?

- А. Ліктьового
- Б. Променевого
- В. Серединного
- Г. М'язово-шкірного
- Д. Переднього міжкісткового

## ВІДПОВІДІ

1. Г.

2. Б.

3. Г. Для синдрому Паріно характерна тетрада симптомів: 1) параліч погляду вгору та акомодатії при збереженні інших рухів очей; 2) розмір зіниць варіює від нормальних до широких з дисоціацією зіничних рефлексів (відсутність реакції зіниць на світло при збереженні звуження зіниць при конвергенції); 3) ретракція повік; 4) конвергентно-ретракційний ністагм.

4. Д. Лівобічне просторове ігнорування.

5. Б.

6. Б. Множинні дрібні пігментні плями за типом веснянок, які локалізуються у великих складках шкіри (пахвові або пахвинні ділянки) — симптом Кроува (Crowe), який спостерігається у 90 % хворих на нейрофіброматоз 1 типу.

7. Г. Лівобічне просторове ігнорування.

8. Д. Синдром Ваарденбурга (Waardenburg) — спадкове захворювання. Має такі клінічні ознаки: телекант (латеральне зміщення внутрішнього кута ока), гетерохромія райдужної оболонки, сиве пасмо над чолом і природжена приглухуватість різного ступеня. Телекант у поєднанні з широкою і підведеною спинкою носа та зрощеними бровами надає своєрідного вигляду ураженим — «грецький профіль». Дуже характерні зрощені брови. Райдужні оболонки або по-різному забарвлені (одне око блакитне, друге каре), або є сектор іншого кольору в одній із райдужних оболонок. У хворих дуже рідко можна виявити весь набір типових ознак: кожен симптом має свою міру експресивності. Найчастіше спостерігається телекант — у 99 % носіїв гена, широка спинка носа — у 75 %, зрощені брови — у 45 %, гетерохромія райдужної оболонки — у 25 %, сиве пасмо або рання сивина — у 17 %.

9. В.

10. В.

11. Д. Райдужній оболонці ураженого ока бракує симпатичної іннервації.

12. Г.

13. В.

14. Д.

# Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи» (Київ, 12—13 жовтня 2017 року)

К. В. АНТОНЕНКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Характеристика головного болю у пацієнтів з ішемічним інсультом

Головний біль — поширений симптом, який виявляють у 24—54 % хворих із цереброваскулярними захворюваннями. Частота розвитку головного болю та його інтенсивність значно вищі в гострий період геморагічного інсульту, ніж ішемічного. За даними літератури, частота розвитку головного болю при ішемічному інсульті становить від 18 до 41 %.

**Мета роботи** — проаналізувати характеристику головного болю у пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту та встановити особливості хворих з цефалгічним синдромом.

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження 84 пацієнтів (36 чоловіків та 48 жінок) віком від 40 до 88 років (середній вік —  $(65,3 \pm 10,5)$  року) з гострим ішемічним інсультом. Особливості головного болю проаналізовано з використанням розробленого опитувальника. Для порівняння частотних характеристик розподілу основних чинників ризику використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Залежно від наявності цефалгічного синдрому в гострий період ішемічного інсульту хворих розподілили на дві групи: 1-ша — хворі з наявним головним болем ( $n = 32$ ), 2-га — хворі без головного болю ( $n = 52$ ). За характером та локалізацією головного болю переважав двобічний (71,9 %), ниючий (тупий) (31,3 %) чи стискаючий (34,4 %) головний біль. Мігренозний характер болю відзначено лише у 15,6 % пацієнтів. Особливостями хворих з цефалгічним синдромом були переважання жіночої статі (71,9 %) та наявність головного болю в анамнезі (53,1 %) ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з інфарктом мозку та головним болем вогнище ішемії переважно локалізувалося в судинах вертебробазиллярного басейну (61,9 %). У них частіше виявляли атеротромботичний підтип інсульту (59,4 %).

**Висновки.** Головний біль відзначено у 38,1 % пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Цефалгічний синдром виявляли частіше у пацієнтів жіночої статі, при ішемічних інфарктах з локалізацією в басейні задньої циркуляції, атеротромботичному підтипі інсульту. Більш ніж у 80 % пацієнтів головний біль мав клінічні ознаки головного болю напруження.

Н. Ю. БАЧИНСЬКА<sup>1,2</sup>, О. О. КОПЧАК<sup>1,2</sup>, В. О. ХОЛІН<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

<sup>2</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет» УАНМ, Київ

## Особливості синдрому помірних когнітивних порушень у пацієнтів різного віку при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії з метаболічним синдромом

**Мета роботи** — вивчити характер когнітивного дефіциту у хворих різного віку із синдромом помірних когнітивних порушень (ПКП) при коморбідності дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) з метаболічним синдромом (МС).

**Матеріали і методи.** Обстежено 279 хворих на ДЕ із синдромом ПКП. У 176 пацієнтів діагностовано МС. Хворих розподілили на три вікові підгрупи: 45—59 (середній вік), 60—74 (похилий вік), 75—89 років (старечий вік). Проведено лонгітудинальне спостере-

ження за станом когнітивних функцій у 131 пацієнта з ДЕ, з них 101 з МС, порівнянних за віковим та статевим складом, рівнем освіти, ступенем когнітивних порушень. Проведено загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, ліпидограма, визначення в крові вмісту гормонів щитоподібної залози), магнітно-резонансну або комп'ютерну томографію головного мозку. Нейропсихологічне дослідження передбачало виконання міні-тесту ментального обстеження (Mini Mental State Examination (MMSE)), тесту заучування парних взаємопов'язаних слів (The Paired Associates Learning Test (PALT)), тесту кольорово-словесної інтерференції (the Stroop Color-Word Interference Test (SCWT)), заповнення таблиці Шульте.

**Результати.** У пацієнтів з МС та без такого загального бал за MMSE у всіх вікових підгрупах статистично значущо не відрізнявся. За наявності синдрому ПКП у підгрупі хворих середнього віку з ДЕ та МС порівняно з пацієнтами без МС статистично значущо гіршими були показники короткотривалої пам'яті ( $\chi^2 = 32,7$ ,  $p < 0,001$ ), уваги ( $\chi^2 = 4,14$ ,  $p < 0,05$ ), відтворення вербального матеріалу ( $\chi^2 = 15,1$ ,  $p < 0,001$ ). У підгрупі хворих похилого віку з ДЕ та МС при синдромі ПКП виявлено суттєво нижчі порівняно з пацієнтами без МС показники короткотривалої пам'яті ( $\chi^2 = 6,2$ ,  $p < 0,01$ ) та відтворення вербального матеріалу при переключенні уваги ( $\chi^2 = 7,4$ ,  $p < 0,01$ ). Серед пацієнтів старечого віку з ДЕ та МС порівняно з хворими без МС за наявності синдрому ПКП зареєстровано статистично значущо погіршення орієнтування в часі ( $\chi^2 = 5,2$ ,  $p < 0,05$ ), зниження короткотривалої пам'яті ( $\chi^2 = 14,7$ ,  $p < 0,001$ ). За даними PALT щодо стану асоціативної пам'яті, у хворих з ДЕ та МС похилого і старечого віку за наявності ПКП були статистично значущо гіршими показники негайної та відстроченої пам'яті ( $p < 0,001$ ) порівняно з хворими без МС. За наявності синдрому ПКП пацієнти з МС всіх вікових підгруп порівняно з хворими без МС, потребували

статистично значуще більше часу на виконання завдання за таблицями Шульте ( $p < 0,001$ ), а також мали статистично значущо нижчий бал за методикою SCWT ( $p < 0,001$ ), що свідчило про зниження темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, ефективності процесів обробки інформації, уваги. Наявність МС призводила до статистично значущих негативних змін когнітивного статусу у хворих через 3 роки. В загальній групі хворих з МС порівняно з вихідним станом статистично значущо зменшилася частка легких когнітивних порушень ( $p < 0,001$ ), збільшилася — ПКП ( $p < 0,01$ ), зміни щодо частоти деменції не мали статистично значущого характеру. Серед пацієнтів без МС зміни когнітивних функцій виявилися статистично незначущими. З огляду на виявлені статистично значущі зміни стану когнітивних функцій через три роки, а також той факт, що синдром помірних КП може передувати розвитку деменції, було проведено оцінку динаміки помірних КП залежно від віку хворих. Деяке поліпшення когнітивного стану до рівня легких змін відзначено в осіб середнього та похилого віку — відповідно в 19 та 7 % випадків. Суттєве погіршення когнітивного стану до рівня деменції встановлено в усіх вікових підгрупах: у 8 % хворих середнього віку, 10 % — похилого і 59 % — старечого. Через 3 роки у пацієнтів середнього та похилого віку з МС виявлено статистично значущо більшу частоту синдрому ПКП, порівняно з хворими старечого віку (відповідно  $\chi^2 = 4,38$ ,  $p < 0,05$  та  $\chi^2 = 8,43$ ,  $p < 0,01$ ). У підгрупі хворих старечого віку з МС була статистично значущо більшою частота деменції, в яку трансформувалися ПКП, порівняно з пацієнтами середнього ( $\chi^2 = 13,36$ ,  $p < 0,001$ ) та похилого ( $\chi^2 = 12,42$ ,  $p < 0,001$ ) віку з МС.

**Висновки.** У пацієнтів з ДЕ та МС порівняно з хворими без МС за наявності синдрому ПКП виявлено статистично значущо гірші показники когнітивних функцій у всіх вікових підгрупах. Через три роки у пацієнтів з ДЕ та МС усіх вікових підгруп за наявності вихідного синдрому ПКП відзначено статистично значуще погіршення стану когнітивних функцій, більш виражене у пацієнтів з МС похилого та старечого віку.

О. Ю. ГАРМАТІНА, В. В. МОРОЗ

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

## Перфузія головного мозку при оклюзивно-стенотичному ураженні брахіоцефальних артерій за умов хірургічної корекції

Ураження брахіоцефальних артерій (БЦА) — поширена причина порушення мозкового кровообігу, яка призводить до прогресивного зниження кровопостачання головного мозку (ГМ) і розвитку хронічної церебральної ішемії та ішемічного інсульту. Для запобігання розвитку інсульту виконують операції, спрямовані на поліпшення перфузії ГМ, зокрема створення екстра-інтракраніального мікроартеріального анастомозу (ЕІКМА).

**Мета роботи** — проаналізувати зміни показників церебральної гемодинаміки у пацієнтів із стено-

оклюзивною патологією (СОП) брахіоцефальних артерій (БЦА) до та після екстра-інтракраніальної мікровазкулярної ревазуляризації за результатами перфузійної мультиспіральної комп'ютерної томографії (ПМСКТ).

**Матеріали і методи.** ПМСКТ ГМ було виконано 11 пацієнтам із СОП БЦА до та після ЕІКМА. Наявність і ступінь стенозу/оклюзії БЦА встановлювали за допомогою МСКТ-ангіографії та селективної церебральної ангіографії. Абсолютні значення церебрального об'єму

крові (CBV) і нормовані значення CBV (nCBV) розраховували в басейні середньої мозкової артерії (СМА) та коригували щодо контралатерального боку.

**Результати.** Звуження просвіту БЦА (> 60 %) призводило до гіперперфузії мозкової речовини обох півкуль з переважним порушенням гемодинаміки іпсилатерально, що встановлювали за допомогою ПСМКТ. Після створення ЕІКМА при контрольних МСКТАГ і селективній церебральній ангиографії оцінювали функціонування створеного анастомозу у вигляді заповнення басейну СМА іпсилатерально. За даними контрольної ПСМКТ (через 3—6 міс) встановлено

поліпшення мозкової перфузії у вигляді зменшення величини CBV СМА і nCBV СМА. Для до- і післяопераційного періоду отримано такі значення: CBV —  $(4,1 \pm 0,17)$  і  $(2,73 \pm 0,15)$  мл/100 г, nCBV —  $(1,05 \pm 0,16)$  та  $(0,95 \pm 0,14)$  мл/100 г відповідно ( $p < 0,042$ ). Випадків повторного інсульту після створення ЕІКМА протягом періоду спостереження не відзначено.

**Висновки.** За даними ПСМКТ, ЕІКМА поліпшує перфузію ГМ при СОП БЦА. Оцінка віддалених результатів хірургічного лікування потребує спостереження в динаміці.

О. Є. ДУБЕНКО<sup>1</sup>, О. С. ЧИНЯК<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Сумський державний університет

## Нейропсихологічний профіль когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, судинною деменцією та помірними когнітивними розладами

**Мета роботи** — виявити диференційно-діагностичні особливості нейропсихологічного профілю у пацієнтів із залежними від віку когнітивними порушеннями.

**Матеріали і методи.** Обстежено 50 пацієнтів з когнітивними порушеннями різного ступеня віком від 49 до 87 років (середній вік —  $(66,5 \pm 1,0)$  року). Хворих з іншими захворюваннями нервової системи, які спричиняють когнітивні порушення (хвороба Паркінсона, травми, пухлини, зловживання алкоголем тощо), до дослідження не залучали. Всім хворим проведено нейровізуалізаційне обстеження головного мозку, ультразвукове дослідження мозкових судин, інші клінічні та лабораторні дослідження, а також комплексне нейропсихологічне обстеження із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE), батареї тестів на лобну дисфункцію (FAB), Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), шкали ADAScog та геріатричної шкали депресії, яка містить 30 запитань (GDS). Ступінь вираження когнітивних порушень розраховували за допомогою тестів MMSE, MoCA та FAB. Діагноз «вірогідна хвороба Альцгеймера» встановлювали за критеріями NINCDS-ADRDA, діагноз «вірогідна судинна деменція» — за критеріями NINDS-AIREN, діагноз «помірні когнітивні порушення» — за критеріями J. Touchon і R. Petersen (2005).

**Результати.** Критеріям хвороби Альцгеймера (ХА) відповідали 15 пацієнтів, критеріям судинної деменції (СД) — 15. Помірні когнітивні розлади (ПКР) виявлено у 20 хворих. За результатами нейропсихологічного тестування деменцію легкої стадії виявлено в 11 (37 %) пацієнтів (у 6 хворих на ХА та 5 осіб із СД),

помірну стадію — у 19 (63 %) (у 12 хворих на ХА і 7 осіб із СД). Із 20 хворих із ПКР дисмнестичний тип (первинні порушення пам'яті у вигляді неефективності підказки при виконанні тесту п'яти слів) діагностовано у 4 (20 %), дизрегуляторний тип (зниження результату FAB) — у 9 (45 %), комбінований тип (наявність обох зазначених феноменів) — у 7 (35 %). За однакового ступеня тяжкості деменції порушення пам'яті у пацієнтів з ХА були виражені більше, ніж у хворих на СД, що підтверджено нижчими результатами тестів «відстрочене відтворення» ( $p < 0,000001$ ), «запам'ятовування предметів» ( $0,05 < p < 0,1$ ) та «орієнтація у часі та місці» ( $p < 0,005$ ). У пацієнтів з ХА порівняно з хворими на СД відзначено вираженіші порушення при виконанні завдання на «конструктивний праксис» ( $p < 0,05$ ) шкали ADAScog. У тестах для оцінки письмової мови та здатності до узагальнення у хворих на СД виявлено нижчі результати, ніж у пацієнтів із ХА ( $0,05 < p < 0,1$ ). При оцінці емоційного стану за шкалою GDS відзначено вищі результати у хворих на СД порівняно з пацієнтами із ХА. Більшу вираженість окремих симптомів депресії у хворих на СД фіксували як на початковій, так і на помірній стадії деменції.

**Висновки.** Встановлено відмінності в когнітивних профілях між хворими на ХА, СД та особами із ПКР, які залежали також від ступеня когнітивних розладів. У диференційній діагностиці ХА та СД важливе значення має оцінка епізодичної і семантичної пам'яті та зорово-просторових функцій. При СД вираженість депресивних розладів збільшується у міру зростання ступеня тяжкості деменції.

В. А. ЕВДОКИМОВ

Запорожская областная клиническая больница

Центр лечения боли доктора Евдокимова, Запорожье

## Повышение качества лечения пояснично-крестцовых радикулопатий с применением методов мануальной терапии

**Цель работы** — оценить влияние применения наряду с традиционной базовой терапией методов мануальной терапии и антиконвульсанта прегабалина у пациентов с пояснично-крестцовыми радикулопатиями.

**Материалы и методы.** Объект исследований — 115 пациентов в возрасте от 35 до 58 лет, из них 61 мужчина и 54 женщины. Пациенты страдали хроническими болями, связанными с пояснично-крестцовой радикулопатией. Для уточнения диагноза всем больным было проведено комплексное неврологическое обследование, дополненное рентгенографией и/или компьютерной/магнитно-резонансной томографией. Выраженность болевого синдрома оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и опросника Мак-Гилла. Пациентов распределили на три группы в зависимости от схемы лечения: пациенты 1-й группы получали базисную терапию (соблюдение рационального нейроортопедического режима, прием нестероидных противовоспалительных средств (диклофенак в стандартных дозах), сосудистая терапия, физиотерапия, лечебная физкультура и массаж), пациенты 2-й группы дополнительно к базисной терапии принимали прегабалин по схеме: первые 7 дней — по 75 мг дважды в сутки, далее — по 150 мг дважды в сутки, среднетерапевтическая доза — 225 мг/сут, курс лечения — 2 нед, пациенты 3-й группы — базисную терапию, курс лечения прегабалином и мануальную терапию. Курс мануальной терапии состоял из 8—10 процедур. Электронейромиографию проводили дважды: до начала лечения и на 12—14-й день лечения 10 пациентам 1-й группы и 12—3-й группы.

**Результаты.** Клиническая симптоматика проявлялась классическим вертебральным, экстравертебральным, радикулярным синдромом, сенсорными расстройствами. Признаки радикулопатии L5 выявлены у 50% пациентов, S1 — у 42%, L5 и S1 — у 8%. У всех пациентов установлены полисегментарные функциональные блоки с наибольшей выраженностью в сегментах

L4—L5 и L5—S1. Кроме поясничных, функциональные блоки выявлялись у 95,7% в области груднопоясничного перехода, у 75% — в области крестцово-подвздошного сустава, у 67,7% — в среднегрудном отделе и у 60% — в шейном отделе. Большинство функциональных блоков определялись в направлении флексии и латерофлексии. Выраженность болевого синдрома по ВАШ и опроснику Мак-Гилла в группах была сопоставимой. После курса лечения (через 4 нед от начала исследования) во всех группах наблюдали положительные изменения как субъективных, так и объективных показателей. Субъективное улучшение в 3-й группе отмечено у 80% пациентов, значительное улучшение — у 45%, во 2-й группе — у 68 и 25% соответственно, в 1-й — только у 40 и 10%. Оценки по ВАШ и шкалам опросника Мак-Гилла снизились во всех группах, но в наибольшей степени — в 3-й группе. Данные электронейромиографического исследования F-волны свидетельствовали о положительной динамике у пациентов 3-й группы в виде уменьшения процента выпадения с 45,2 до 36,22, тахидисперсии — с 53,58 до 42,46 м/с, количества гигантских F-волн у больных с заинтересованностью передних рогов спинного мозга. В 1-й группе подобные изменения не отмечены.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о максимальной эффективности комплексного действия прегабалина и приемов мануальной терапии на патогенез заболевания при хронических вертеброгенных корешковых синдромах. Предложенная методика позволяет повысить эффективность лечения дискогенных радикулопатий за счет активации саногенетических, в том числе антиноцицептивных механизмов, и блокирования невропатического компонента боли. Комплексный подход позволяет уменьшить длительность обострения, уменьшить длительность временной нетрудоспособности, снизить относительную частоту утраты трудоспособности, удлинить безрецидивный период полной и неполной ремиссии.

З. І. ЗАВОДНОВА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Клінічні особливості виявів депресії у хворих на розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) — демієлізуювальне захворювання, яке зазвичай уражає осіб молодого віку. Першими виявами є слабкість м'язів, порушення координації рухів, розлади функції тазових органів, погіршення зору, що призводить до інвалідності та погіршення якості життя. У клінічній картині РС, окрім неврологічних симптомів, виявляються психічні порушення, зокрема депресія (пригніченість, безнадій-

ність, безпорадність, відчуття власної неповноцінності, зниження активності), частота якої становить 38—40%. Особливості виявів депресії потребують подальшого уточнення.

**Мета роботи** — дослідити особливості виявів депресії у хворих на розсіяний склероз (РС).

**Матеріали і методи.** У дослідження було залучено 26 хворих на рецидивно-ремісивний РС (PPPC), з них

16 (61,5 %) жінок та 10 (38,5 %) чоловіків. Середній вік хворих становив  $(31,05 \pm 6,81)$  року (від 18 до 45 років). Середня тривалість захворювання —  $(8,02 \pm 4,62)$  року (від 2 до 14 років). Обстеження проведено в період загострення. В усіх хворих отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Рівень депресії оцінювали за допомогою шкали Гамільтона (Hamilton Rating Scale Depression (HDRS)), яка містить 21 пункт. Сумарний бал визначали за 17 пунктами (0—7 балів — норма, 8—13 балів — легкий депресивний розлад, 14—18 балів — середній ступінь, 19—22 балів — тяжкий). Ступінь тяжкості захворювання визначали за розширеною шкалою порушень життєдіяльності Куртцке (Expanded Disability Status Scale (EDSS)). Середній показник за шкалою EDSS на момент дослідження становив  $(3,81 \pm 0,18)$  бала.

**Результати.** У 17 хворих виявлено ознаки депресії (у 76,2 % жінок та 46,3 % чоловіків). Вираженість

депресії не корелювала зі статтю при PPPC. Виявлено кореляцію між виявами вираженішої депресії та погіршенням стану хворого, який не міг обслуговувати себе і потребував сторонньої допомоги. Депресію легкого ступеня за шкалою Гамільтона діагностовано у 9 (52,9 %) хворих, помірного ступеня — у 6 (35,2 %), виражену депресію — у 2 (11,7 %). У решти хворих не відзначено виявів депресії. Вираженість депресії корелювала з тривалістю захворювання ( $r = +0,24$ ,  $p < 0,05$ ), сильніше — з частотою загострень. На момент обстеження із 17 хворих з депресією антидепресанти приймали 4 (23,5 %) пацієнти.

**Висновки.** Пацієнти з PPPC схильні до депресивних розладів різного ступеня. Виявлено їх залежність від вираженості неврологічної симптоматики та швидкості прогресування захворювання ( $p < 0,05$ ). При виявленні депресії рекомендовано призначення антидепресантів.

Н. Б. КИРПИЧЁВА, А. Г. ШАПОВАЛОВ, Э. А. ДЕМУС, В. В. НЕОФИТНЫЙ  
Городская детская больница № 1 имени акад. Б. Я. Резника, Одесса

## Оценка эффективности терапии детей с эпилепсией и фокальной корковой дисплазией

**Цель работы** — оценить эффективность препарата леветирацетама у детей с симптоматической эпилепсией и фокальной корковой дисплазией.

**Материалы и методы.** За последние 3 года нами наблюдались 7 детей (4 мальчика и 3 девочки) в возрасте от 9 до 18 лет с установленным впервые диагнозом симптоматической эпилепсии на фоне фокальной корковой дисплазии. Период наблюдения составил 1,5 года. До начала терапии всем детям проводили осмотр педиатра, кардиолога, невролога, окулиста, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови, электроэнцефалографию (ЭЭГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с получением 3D-изображений, взвешенных по T1-сагиттальной плоскости с толщиной среза 0,1 см с последующими многоплоскостными реконструкциями в корональной и аксиальной плоскостях с толщиной среза 0,1 см, аксиальный и корональный FLAIR с жироподавлением с толщиной среза 0,4 см, T2IR в корональной плоскости, диффузионно-взвешенные изображения (b0, b500, b1000), ADC (ИКД)-картирование. Все дети получали препарат леветирацетама в возрастных дозировках по 20—25 мг/кг массы тела дважды в сутки. Через 3 мес, 0,5 года, 1,0 и 1,5 года дети были осмотрены. Всем проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы крови, ЭЭГ. Через 1 год всем детям была проведена повторная МРТ головного мозга.

**Результаты.** На фоне проводимой терапии у всех детей отмечен регресс приступов (у 5 пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки, к 4-му месяцу приема частота приступов уменьшилась на 60 %; у 2 детей, получавших препарат в дозе 25 мг/кг массы тела 2 раза в сутки, к концу 3-го месяца приема количество пароксизмов редуцировалось на 65 %). Очаговая и обшемозговая симптоматика не определялась до начала терапии и на фоне динамического наблюдения за детьми. Лабораторные анализы были без патологии. По данным фоновой ЭЭГ, изначально у всех детей отмечалась эпилептическая активность в виде генерализованных разрядов пик-, полипик-волн с локальным акцентом (у 5 детей в лобной области, у 2 — в височной). Отмечено улучшение ЭЭГ-картины у всех детей в виде нивелирования полипик-волн с сохранением пик-волн с локальностью, преобладанием на фоновой ЭЭГ  $\alpha$ -ритма и снижением вольтажа по сравнению с исходным. На МРТ головного мозга у всех детей было выявлено утолщение и сглаженность серого и белого вещества участка коры головного мозга (у 5 детей — в лобной области (слева — у 2, справа — у 3), у 2 — в левой височной области) без динамики через 1 год. Все 7 детей переносят лечение хорошо, побочных эффектов не выявлено.

**Выводы.** Применение препарата леветирацетама в терапии детей с симптоматической эпилепсией и фокальной корковой дисплазией продемонстрировало значимую клиническую эффективность наряду с высоким профилем безопасности.

М. В. КОВАЛЬ, В. А. ГРИБ, М. І. ЛЕСІВ  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Клініко-діагностичні критерії синдрому грудного виходу

**Мета роботи** — розробити алгоритм діагностики синдрому грудного виходу (СГВ).

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням перебували 16 пацієнтів віком від 25 до 56 років із болем та затерпанням руки. Обстеження хворих передбачало чотири етапи: 1) аналіз анамнестичних даних; 2) об'єктивне обстеження та оцінка неврологічного статусу; 3) проведення позиційних проб; 4) використання інструментальних методів дослідження.

**Результати.** Позитивна результативність позиційних проб: тест Адсона — 2 (12,5%), тест Райта — 2 (12,5%), тест Ідена — 1 (6,2%), тест EAST — 5 (31,2%). Ультразвукове дослідження підключичної артерії: лінійна швидкість кровотоку по судинах перевищувала нижню межу норми (20 см/с) та становила в середньому  $(23,54 \pm 1,23)$  см/с. За даними електронейроміографії діагностовано карпальний тунельний синдром у 2 (12,5%) пацієнтів, тунельний синдром Гійона — в 1 (6,2%), синдром кубітального каналу — в 2 (12,5%). У 3 (18,7%) осіб виявлено зміни амплітуди і швидкості проведення імпульсу руховими та чутливими волокнами ліктьового нерва, в 1 (6,2%) — зниження амплітуди і швидкості проведення імпульсу руховими та чутливими волокнами серединного, ліктьового і

променевого нервів, що було ознакою плечової плексопатії та могло б бути критерієм нейрогенного СГВ. Рентгенологічно в 1 (6,2%) пацієнта було діагностовано додаткове шийне ребро, в 1 (6,2%) — звуження реберно-ключичного проміжку внаслідок кісткової мозолі після перелому ключиці, у 7 (56,2%) — остеохондроз шийного відділу хребта (CV—CVI та CVI—CVII), в 1 (6,2%) — плечо-лопатковий періартроз, ще в 1 (6,2%) — нестабільність плечового суглоба.

На підставі отриманих даних нейрогенний СГВ було діагностовано у 7 (43,75%) пацієнтів, у решти — післяпроменевої плексопатії, карпальний тунельний синдром, тунельний синдром Гійона, синдром кубітального каналу, плечолопатковий періартроз, післяпроменевої плексопатії (в 1 (6,25%)), остеохондроз шийного відділу хребта з корінцевим больовим синдромом (у 2 (12,50%)).

**Висновки.** Використання запропонованого алгоритму поліпшує результати діагностики СГВ та його типу, а також диференціальну діагностику, що сприяє адекватності лікувальної тактики. Знання причин виникнення СГВ дає змогу надати пацієнтові профілактичні рекомендації щодо модифікації способу життя та трудової діяльності.

В. Ю. КРИЛОВА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Чинники та клінічні ознаки епілепсій з пізнім початком

**Мета роботи** — визначити етіологію та клінічні вияви епілепсії з пізнім початком для профілактики, поліпшення діагностики та вдосконалення лікування.

**Матеріали і методи.** Обстежено 68 пацієнтів (35 чоловіків та 33 жінки) віком від 60 до 89 років з повторними епілептичними нападами, які відповідали критеріям діагностики епілепсії та вперше виникли у віці 60 років і більше. Обстеження передбачало збір анамнезу, клініко-неврологічне обстеження, проведення електроенцефалографії, магнітно-резонансної/комп'ютерної томографії, ультразвукової доплерографії, лабораторної діагностики.

**Результати.** В більшості випадків (27 (39,7%)) провідним чинником виникнення епілепсії в похилому віці були цереброваскулярні захворювання, серед яких переважали наслідки ішемічного або геморагічного інсульту (22 (81,5%)). Перенесені ішемічні інсульти найчастіше були атеротромботичного підтипу з кірковим

вогнищем ішемії в каротидному басейні, з ураженням скроневої або лобової частки. Серед геморагічних інсультів перше місце посідали паренхіматозні крововиливи, розташовані латеральніше від внутрішньої капсули. Другою за частотою причиною епілепсії була черепно-мозкова травма (14 (20,6%) випадків). У 7 (10,3%) хворих виявлено екзогенні інтоксикації, переважно алкогольні, у 3 (4,4%) — наслідки інфекційних захворювань, у 6 (8,8%) — супратенторіальні пухлини головного мозку, в 11 (16,2%) — поліетіологічні чинники. В усіх пацієнтів спостерігалася симптоматична форма епілепсії, переважно з парціальними або вторинно-генералізованими нападами (у 62 (91,2%) хворих).

**Висновки.** Цереброваскулярні захворювання — найбільш значущий етіологічний чинник пізнього початку епілепсії. Переважає симптоматична форма захворювання, яка представлена парціальними нападами без/з вторинною генералізацією.

М. І. ЛЕСІВ, В. А. ГРИБ, О. О. ДОРОШЕНКО, М. В. КОВАЛЬ, Л. Т. МАКСИМЧУК  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Когнітивно-мнестичні функції у хворих на гіпертонічну хворобу, коморбідну з гіпотиреозом

**Мета роботи** — вивчити особливості когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу, осіб з гіпотиреозом та пацієнтів з гіпертонічною хворобою, коморбідною з гіпотиреозом.

**Матеріали і методи.** В дослідження було залучено 26 пацієнтів, яких розподілили на три групи: I група — 8 (30,8 %) хворих на гіпертонічну хворобу, які отримували антигіпертензивну терапію, II група — 9 (34,6 %) хворих на гіпотиреоз, котрі отримували лікування, III група — 9 (34,6 %) хворих на гіпертонічну хворобу та гіпотиреоз, які отримували лікування. Для оцінки когнітивних порушень використовували Монреальську шкалу (MoCA-тест).

**Результати.** Не виявлено суттєвої відмінності за віком серед досліджуваних пацієнтів ( $p > 0,05$ ). При проведенні дослідження враховували найчастіші симптоми у кожній групі: у хворих I групи — зменшення обсягу відтворення, зниження стійкості поточного запам'ятовування до відволікаючих чинників, зниження швидкості запам'ятовування, у хворих II групи — зменшення темпу діяльності, швидкості переробки інформації та заучування, проблеми із паралельною

обробкою інформації, у хворих III групи — зменшення обсягу психічної активності у вигляді одночасного виконання різних дій, труднощі з переключенням уваги, зменшення темпу діяльності, швидкості переробки інформації, обмеження в поточному запам'ятовуванні. Зазначені когнітивні порушення пов'язані з функціональним дефіцитом, зниженням рівня енергетичного забезпечення психічної діяльності та зміною загальних фонових складників активності людини. За результатами MoCA-тесту виявлено когнітивну дисфункцію в усіх трьох групах. Статистично значущої відмінності за оцінкою когнітивної функції за MoCA-тестом при порівнянні трьох груп не встановили ( $p > 0,05$ ). Результати дослідження свідчать, що у хворих погіршуються когнітивні функції полімодального характеру.

**Висновки.** Результати аналізу нейропсихологічного тесту щодо відсутності статистично значущої відмінності за ступенем когнітивної функції між хворими на гіпертонічну хворобу, гіпотиреоз або їх поєднання ставить під сумнів високу чутливість MoCA-тесту або свідчить про однаковий ступінь когнітивної дисфункції у пацієнтів зазначених категорій.

І. С. ЛОБАНОВА<sup>1</sup>, С. Р. ПЕЛЕСОК<sup>2</sup>, Е. К. КРАСЮК<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 3

## Особливості нейропсихологічного відновлення у хворих з ішемічним інсультом на тлі хронічної ниркової недостатності

Ризик розвитку інсульту у хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) у 5 разів перевищує ризик у загальній популяції. Когнітивні розлади після перенесеного інсульту збільшують ризик несприятливих наслідків інфаркту мозку, ступінь інвалідизації хворих, значно утруднюють реабілітацію таких пацієнтів.

**Мета роботи** — вивчити особливості нейропсихологічного відновлення у хворих з ішемічним інсультом на тлі хронічної ниркової недостатності (ХНН).

**Матеріали і методи.** Проведено комплексне клініко-неврологічне і нейровізуалізаційне обстеження 30 хворих з ішемічним інсультом (18 чоловіків та 12 жінок) віком від 74 до 80 років (середній вік —  $78,5 \pm 1,2$ ) року). Діагноз ішемічного інсульту встановлювали на підставі стандартних клінічних та візуалізаційних критеріїв, діагноз ХНН — за рівнем креатиніну. До основної групи було залучено 18 хворих з ішемічним інсультом на тлі ХНН (10 чоловіків і 8 жінок віком від 74 до 80 років (середній вік —  $77,5 \pm 1,2$ ) року), до контрольної — 12 пацієнтів з ішемічним

інсультом без ХНН (8 чоловіків і 4 жінок, віком від 76 до 80 років (середній вік —  $78,4 \pm 1,3$ ) року)). Когнітивні функції досліджували з використанням низки сучасних нейропсихологічних тестів («пам'ять на числа», заучування 10 слів, таблиці Шульте, шкала Mini Mental State Examination (MMSE)).

**Результати.** У хворих з ішемічним інсультом на тлі ХНН виявлено зниження обсягу короткотривалої зорової пам'яті (за результатами тесту «пам'ять на числа»: основна група —  $(7,32 \pm 0,63)$  числа, контрольна група —  $(12,6 \pm 0,49)$  числа ( $p < 0,05$ )), зниження короткотривалої вербальної пам'яті та уваги за даними тесту заучування 10 слів (відповідно  $(34,6 \pm 1,5)$  і  $(40,7 \pm 1,0)$  слово,  $p < 0,05$ ). За даними тестування з використанням таблиць Шульте у хворих основної групи відзначено збільшення сумарного часу, використаного на пошук цифр ( $(256,24 \pm 25,9)$  с проти  $(194,00 \pm 7,15)$  с,  $p < 0,05$ ). Статистичний аналіз отриманих результатів з використанням критерію  $\chi^2$  не виявив зв'язку між вираженістю когнітивних роз-

ладів за результатами нейропсихологічних тестів і варіантом ішемічного інсульту (як на тлі ХНН, так і без такої) (розрахункове значення  $\chi^2$  — 4,2, критичне — 25;  $p > 0,05$ ). Аналіз динаміки результатів нейропсихологічних тестів у хворих з ішемічним інсультом на тлі ХНН засвідчив збільшення короткотривалої вербальної пам'яті та уваги за даними тесту заучування 10 слів, швидкості сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, обсягу активної уваги за даними тестування з використанням таблиць Шульте, оперативної пам'яті за результатами тесту «шкали», а також орієнтації в часі та просторі за шкалою MMSE. Статистично значущої відмінності між показниками когнітив-

них функцій у 1-шу, на 7-му, 14-ту і 21-шу добу захворювання не виявлено ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** У хворих з ішемічним інсультом на тлі ХНН порівняно з хворими з ішемічним інсультом без ХНН були значно нижчими показники, які характеризують вищі психічні функції: короткотривала вербальна пам'ять, увага, швидкість сенсомоторних реакцій, обсяг активної уваги, короткотривала зорова і слухова пам'ять. Виявлені порушення вищих кіркових функцій потребують терапевтичної корекції за умови проведення лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з ішемічним інсультом, що сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

Т. Е. МИХАЙЛИЧЕНКО

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

## Морфологические характеристики тканей головного мозга при церебральном инсульте у пациентов с сахарным диабетом

Ишемический инсульт у больных сахарным диабетом встречается в 2—4 раза чаще, чем в популяции в целом. Летальность при ишемическом инсульте составляет 50—60 %, при геморрагической форме — 70—95 %.

**Цель работы** — изучение морфологических характеристик изменений головного мозга при церебральном инсульте у лиц с сахарным диабетом, установление наиболее характерных изменений.

**Материалы и методы.** Проведено морфологическое исследование ткани головного мозга у лиц с диагнозом «церебральный инсульт на фоне сахарного диабета» (8 наблюдений). Средний возраст обследованных лиц —  $(65,2 \pm 3,1)$  года. Причиной смерти больных в 6 наблюдениях был острый инфаркт миокарда, в 2 — политравма. Исследованы лобная, затылочная, теменная и височная доли и мозжечок. В качестве контроля использовали кусочки тканей головного мозга 5 лиц, погибших в результате несчастных случаев и не страдавших при жизни сахарным диабетом. Забор материала осуществляли через 6—8 ч после смерти. Кусочки ткани мозга фиксировали в растворе IHC Zinc Fixative (PharMingen, США), изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной  $(10 \pm 1)$  мкм. Препараты окрашивали: гематоксилином и эозином, конго красным, тионином по методу Ниссля, ставили ШИК-реакцию, импрегнировали нитратом серебра по методу Бильшовского и хлоридом золота по Кахалю. Исследование проводили с помощью микроскопа Olympus AX70 (Япония) с цифровой камерой Olympus DP50. Микрофотографирование осуществляли с использованием программы AnalySIS Pro 3.2 (SoftImaging, Германия).

**Результаты.** Наиболее важными морфологическими особенностями при церебральном инсульте

были: а) сегментарный фибриноидный некроз с формированием милиарных расслаивающих аневризм, пристеночные и обтурирующие тромбы, облитерация и перекалибровка просвета, периваскулярный фиброз и гиалиноз в корково-медуллярных артериях зоны ишемического некроза; б) удельный вес капиллярной сети в корковом веществе обоих полушарий, который в основной группе был статистически значимо ниже, чем в контрольной; в) отличительные цитохистоктонические характеристики — очаговая атрофия и дистрофия I—IV слоев коры лобной и височной долей головного мозга за счет уменьшения профильного поля пирамидных нейронов и одновременного возрастания количества средних и мелких нейронов; г) сочетание острых и хронических нейродистрофических изменений в нейронах всех слоев коры обоих полушарий головного мозга вне зоны ишемического инсульта в виде ишемических, гидрорических изменений, формирования клеток-теней, сморщивания, уплотнения тигроида Ниссля, высокой насыщенности цитоплазмы нейронов липофузином, атрофии нейронального цитоскелета с просветлением перикариона, пикноза ядер и гипертрофии ядрышек, наличия интранейрональных включений.

**Выводы.** У лиц, умерших от церебрального инсульта на фоне сахарного диабета, наряду с ангиоархитектонической патологией сосудов микроциркуляторного русла, доминировали выраженные изменения внутримозговых артерий в виде фибриноидного некроза, периваскулярного фиброза, гиалиноза. К отличительным характеристикам следует отнести выпадение нейронов и выраженную дистрофию I—IV слоев коры лобной и височных долей головного мозга.

О. А. МЯЛОВИЦЬКА<sup>1</sup>, Ю. П. ДІДКОВА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Київська клінічна лікарня № 2 на залізничному транспорті

## Клініко-нейровізуалізаційне зіставлення у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом

**Мета роботи** — вивчити нейровізуалізаційні особливості у хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом.

**Матеріали і методи.** Проведено нейровізуалізаційні дослідження 42 пацієнтам з мігренню, ускладненою мігренозним статусом, у період між нападами, зокрема комп'ютерну томографію (КТ) 12 пацієнткам, магнітно-резонансну томографію (МРТ) у T1, T2, DWI та Flair-режимах — 30. У групу контролю було залучено 10 практично здорових осіб, яким було проведено КТ головного мозку, та 10 осіб, котрим було виконано МРТ головного мозку. На отриманих нейровізуалізаційних зображеннях оцінювали структуру речовини головного мозку та її зміни, вимірювали розміри шлуночків. При КТ-дослідженнях розраховували вентрикулокраніальні індекси (ВКІ) за трьома критеріями (ВКІ1, ВКІ2, ВКІ3). Розрахунки проводили за допомогою статистичної програми MINITAB 14. Для статистичної оцінки результатів використовували непараметричний тест розподілу двох сукупностей за методом Манна—Уїтні, багатомірний дисперсійний аналіз, T2-критерій Хотеллінга.

**Результати.** Середнє значення ширини III шлуночка в основній групі становило  $(0,44 \pm 0,16)$  см, а в контрольній —  $(0,31 \pm 0,09)$  см ( $p = 0,04$ ). В основній групі величина ВКІ3 перевищувала таку у контрольній групі  $(3,39 \pm 1,19$  проти  $2,34 \pm 0,75$ ,  $p = 0,03$ ). Для кожної вікової групи визначено норму ВКІ. За допомогою

багатомірною T2-критерію Хотеллінга перевіряли гіпотезу про рівність середніх різниць між результатами обстеження хворих і нормою. Розрахункове значення T2-критерію дорівнює 35,39 при критичному (для цього числа спостережень і рівня значущості 0,05) 12,65. Отримані дані засвідчили статистично значуще відхилення величини ВКІ у вікових групах від значень норми. При проведенні МРТ в білій речовині півкуль головного мозку в ділянці базальних гангліїв у 15 випадках виявлено множинні точкові та лінійні ділянки діаметром від 0,3 до 0,7 см, ізо- і гіпоінтенсивні в T1W1-режимі та гіперінтенсивні в T2W1 і flair режимах, з чіткими контурами, без ознак перифокального набряку, які відповідають ознакам зон гліозу. Встановлено статистично значущу відмінність між кількістю судинних вогнищ в основній групі  $(1,2 \pm 0,24)$  порівняно з контрольною  $(0,1 \pm 0,1)$ ,  $p = 0,019$ ). Середнє значення розмірів судинних вогнищ в основній групі становило  $(0,20 \pm 0,09)$  см, у контрольній —  $(0,02 \pm 0,02)$  см ( $p = 0,03$ ), середня ширина переднього рогу правого шлуночка — відповідно  $(0,72 \pm 0,03)$  та  $(0,56 \pm 0,03)$  см ( $p = 0,0028$ ), середня ширина переднього рогу лівого шлуночка —  $(0,74 \pm 0,03)$  та  $(0,55 \pm 0,03)$  см ( $p = 0,0008$ ).

**Висновки.** У хворих на мігрень, ускладнену мігренозним статусом, спостерігається формування початкових ознак атрофічного процесу та формування дрібновогнищевих зон гліозу як результат перенесеної ішемії на тлі мігренозного статусу.

О. А. МЯЛОВИЦЬКА, Т. А. ДОВБОНОС, Ю. В. ХИЖНЯК

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Особливості когнітивних та емоційних розладів у хворих з клінічно ізольованим синдромом

**Мета роботи** — дослідити особливості когнітивних та емоційних порушень у хворих з клінічно ізольованим синдромом (КІС).

**Матеріали і методи.** Обстежено 38 хворих (12 чоловіків і 26 жінок) з діагнозом КІС, який установлювали на підставі результатів загальноприйнятого клініко-неврологічного та параклінічного обстеження з використанням критеріїв W.I. McDonald та співавт. (2010). Когнітивний статус визначали за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA). Для виявлення втоми використовували шкалу тяжкості втоми (Fatigue Severity Scale (FSS)). Депресію оцінювали за допомогою шкали депресії Бека. Всім обстеженим було проведено магнітно-резонансне дослідження головного мозку, шийного та грудного відділів спинного мозку. Математичну обробку результатів проводили за допомогою методів описової ста-

стистики. Для оцінки вірогідності показників використовували параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні критерії (T-критерій Вілкоксона).

**Результати.** У 29 (76,3%) пацієнтів виявлено ознаки когнітивних розладів, втоми чи депресії, або поєднання цих порушень. Уже на стадії КІС у пацієнта можуть виявлятися не лише когнітивні розлади, втоми чи депресія (33% хворих), а і їх поєднання (67% обстежених). За результатами магнітно-резонансного дослідження вогнища демієлінізації у пацієнтів з КІС локалізувалися перивентрикулярно, субкортикально, в мозолистому тілі, лобних, скроневих, тім'яних і потиличних частках, стовбурі головного мозку, мозочку, а також у шийному і грудному відділі спинного мозку. Частіше виявляли ураження однієї або двох зазначених зон (у хворих з когнітивними порушеннями — 66,7%, з втомою — 82,6%, із депресією — 80,0%), у

решти пацієнтів — поєднане ураження 3—6 ділянок. Не виявлено статистично значущої відмінності між локалізацією вогнищ у головному мозку у хворих з КІС та наявністю чи відсутністю когнітивних та емоційних порушень ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів з втомою за наявності вогнищ демієлінізації в шийному відділі втома розвивалася статистично значущо частіше порівняно з хворими без вогнищ цієї локалізації ( $p = 0,031$ ). За наявності вогнищ у грудному відділі виявлено виражену тенденцію до розвитку втоми ( $p = 0,053$ ).

Н. О. НЕКРАСОВА

Харківський національний медичний університет

## Вивчення діагностичної інформативності конституційно-біологічних та сомато-вісцеральних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих зі спондилогенною вертебробазиллярною недостатністю

**Мета роботи** — вивчити найбільш діагностично цінні та прогностично значущі чинники (конституційно-біологічні (КБМ) та сомато-вісцеральні маркери (СВМ)) недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) при вертебробазиллярній недостатності (ВБН) спондилогенного походження у пацієнтів молодого віку.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано частоту КБМ та СВМ НДСТ при ВБН спондилогенного походження у двох групах: до першої залучено 76 пацієнтів з ангіодистонічно-ішемічною та ішемічною стадією ВБН, до контрольної — 136 практично здорових осіб, підібраних із використанням методології «копі-пара» за ознаками віку та статі. В умовах клініки (хворі з ВБН) та під час комплексних медичних оглядів (контрольна група) пацієнтів обстежували за методикою M. J. Glesby, яка передбачає виявлення наявності чи відсутності КБМ НДСТ. За результатами порівняльного аналізу із застосуванням методів непараметричної статистики (однофакторний регресійний аналіз та послідовний аналіз Вальда у модифікації Е. В. Гублера) отримано

**Висновки.** Дві третини опитаних з КІС мали ознаки когнітивних розладів, втоми чи депресії, причому у більше ніж 50% випадків спостерігали поєднання в однієї особи двох чи трьох порушень. Вогнища демієлінізації в головному мозку переважно визначалися в одній або двох зонах. Локалізація їх не впливала на частоту розвитку досліджуваних розладів ( $p > 0,05$ ). Фокуси демієлінізувального характеру в шийному відділі спинного мозку статистично значущо частіше виявляли у пацієнтів з втомою ( $p = 0,031$ ).

показники клінічної інформативності та прогностичного значення окремих фено- та генотипологічних виявів спондилогенної ВБН.

**Результати.** Одним із найбільш значущих КБМ (перше рангове місце,  $p = 1$ ) є наявність у пацієнта структурної диспропорції шийного відділу хребта (коротка чи довга шия). Інформативність цієї ознаки — найвища ( $p < 0,0001$ ). Друге місце посідає наявність у пацієнта сколіозу/кіфозу ( $p < 0,001$ ). Серед СВМ провідними є порушення серцевого ритму і провідності ( $p < 0,0001$ ; відносний ризик наявності цього маркера — 3,8 : 1,0) та вегетативно-судинна дистонія ( $p < 0,0001$ ; відносний ризик — 2,1 : 1,0).

**Висновки.** Вивчення діагностичної цінності та прогностичного значення КБМ та СВМ, які впливають на формування спондилогенної ВБН, необхідне для обґрунтування системи діагностичних і прогностичних алгоритмів оцінки ризику формування спондилогенної ВБН. Зазначені КБМ та СВМ інтегративно відображують вплив фенотипових особливостей на ризик формування судинних порушень.

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО<sup>1</sup>, Н. В. БОЙЧЕНКО<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня № 3

## Когнітивні розлади та функціональне відновлення після інсульту, спричиненого хворобою малих судин

Хворобою малих судин (ХМС) головного мозку називають звуження просвіту церебральних судин малого діаметра внаслідок ліпогіалінозу, що призводить до ішемічного пошкодження білої та підкіркової сірої речовини та виникнення лакунарних інфарктів. Незважаючи на те, що інсульт, пов'язаний з ХМС, може спричинити як рухові, так і когнітивні порушен-

ня, вивченню останніх приділялося менше уваги. Вивчення післяінсультних когнітивних порушень внаслідок ХМС може допомогти планувати профілактичне лікування цих розладів.

**Мета роботи** — оцінити частоту виникнення когнітивних порушень різного ступеня тяжкості, визначити детермінанти тяжких когнітивних порушень та зв'язок

когнітивних розладів з функціональним відновленням у хворих після інсульту на тлі хвороби малих судин (ХМС).

**Матеріали і методи.** Обстежено 78 хворих віком від 65 до 82 років (середній вік —  $(74,6 \pm 8,2)$  року) через 3 міс після ішемічного інсульту в каротидному басейні на тлі ХМС. Збирали основні демографічні дані, відомості щодо судинних чинників ризику. Проводили функціональне та психометричне оцінювання. Ступінь тяжкості інсульту визначали за шкалою тяжкості інсульту (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), функціональний статус — за індексом Бартел (БІ) та шкалою активності повсякденного життя (Activities Of Daily Living Scale (ADL)), ступінь тяжкості когнітивних порушень — за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) і клінічною рейтинговою шкалою деменції (Clinical Dementia Rating Scale (CDR)). Для оцінки ступеня вираженості ХМС (локалізація перенесеного лакунарного інфаркту, кількість «німих» інфарктів, зміни білої речовини мозку) проводили магнітно-резонансну томографію головного мозку на томографі INTERA 1,5 Тл (Phillips). Отримані результати порівнювали з даними обстеження контрольної групи (49 пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією II стадії віком від 71 до 84 років (середній вік —  $(78,1 \pm 6,6)$  року). Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента, критерію  $\chi^2$ , тесту Манна—Уїтні. Для виявлення детермінант тяжких

когнітивних розладів та несприятливого функціонального наслідку використовували регресійний аналіз.

**Результати.** До чинників, які підвищували ризик розвитку післяінсультних когнітивних порушень, належали вік понад 78 років, чоловіча стать, низький рівень освіти, «німі» інфаркти, виражена атрофія кори, лівопівкульна локалізація лакунарних інфарктів. Легкі та помірні когнітивні розлади виявлено у 54% пацієнтів основної групи та 16% — контрольної групи. Пацієнти основної групи мали середню оцінку за MMSE ( $(24,9 \pm 3,1)$  бала проти  $(26,4 \pm 2,2)$  бала у контрольній групі. За шкалою CDR в основній групі 36 (46%) хворих мали CDR = 0, 26 (33%) — CDR = 0,5, 16 (21%) — CDR і 1. Детермінантами розвитку деменції були перенесений інсульт на тлі ХМС та високий бал за ADL.

**Висновки.** Більше ніж у половини пацієнтів через 3 міс після перенесеного інсульту на тлі ХМС виявляли когнітивні розлади різного ступеня тяжкості. Несприятливими чинниками щодо розвитку когнітивних розладів є чоловіча стать, низький рівень освіти та виражені морфологічні зміни речовини мозку, які відповідають ХМС. Перенесений інсульт та погане функціональне відновлення з розвитком залежності у повсякденній активності — детермінанти розвитку тяжких когнітивних порушень. Необхідно провести додаткові дослідження впливу вторинної профілактики та реабілітаційних заходів на прогресування ХМС та розвиток когнітивних розладів.

В. В. ПОНОМАРЁВ, А. В. БОЙКО, Н. Е. АЛЕЙНИКОВА, И. И. ИВАНЧИК  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

## Нейровоспаление при болезни Паркинсона: факт или фикция?

Болезнь Паркинсона (БП) является классическим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, в развитии которого принимает участие ряд факторов: средовые, возрастные, конституциональные, генетические и др. Однако в настоящее время особое внимание уделяется концепции нейровоспаления при БП, впервые описанной McGeer и соавт. (1998). Обсуждается вопрос о возможном участии иммунной системы в патогенезе формирования быстропрогрессирующего фенотипа БП, так как у части этих пациентов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) ранее были определены такие характерные лабораторные воспалительные маркеры, как активация фагоцитоза и комплемента и повышенная секреция провоспалительных цитокинов (K. U. Tufekci и соавт., 2012).

**Цель работы** — определить корреляцию содержания интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$  (провоспалительный цитокин) с уровнем кортизола (предотвращает высвобождение провоспалительных цитокинов в организме) в сыворотке и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при болезни Паркинсона (БП).

**Материалы и методы.** Основную группу (ОГ) составил 31 пациент с БП (соотношение мужчин и

женщин — 0,94 : 1,0, средний возраст —  $(63,7 \pm 10,3)$  года). Диагноз БП устанавливали согласно критериям Банка мозга Общества болезни Паркинсона Соединенного Королевства (Великобритания). Контрольную группу (КГ) составили 8 лиц (соотношение мужчин и женщин — 3 : 1, средний возраст —  $(64 \pm 8,2)$  года), которые поступили для плановых хирургических операций под перидуральной анестезией (грыжесечение или пластика малого таза) и не имели обострения хронических воспалительных и аутоиммунных болезней. Забор биологических образцов сыворотки и ЦСЖ проводили в утренние часы (09—11 часов). Образцы ЦСЖ не содержали следов крови. Уровень ИЛ-1 $\beta$  и кортизола определяли с использованием наборов ELISA (Vector-Best).

**Результаты.** Во всех образцах в обеих группах был обнаружен ИЛ-1 $\beta$ . Его уровень (медиана) в сыворотке пациентов ОГ составил 2,04 пг/мл [1,65, 3,04], а в ЦСЖ — 2,48 пг/мл [2,09, 2,95], у пациентов КГ — соответственно 2,68 [2,1; 2,98] и 2,97 пг/л, содержание кортизола у пациентов ОГ — 1075,76 [641,38; 1200,00] и 19,91 [6,87; 34,12] нмоль/л, у пациентов КГ — 1194,83 [589,1; 1200,0] и 30,22 [11,73; 42,9] нмоль/л. Не выявлено статистически значимых отличий.

чий между уровнями кортизола и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке и ЦСЖ у пациентов ОГ и КГ ( $p > 0,05$ , тест Манна—Уитни). Установлена умеренная статистическая значимая корреляция между содержанием кортизола и ИЛ-1 $\beta$  в ЦСЖ у пациентов ОГ ( $R = 0,31$ ,  $p = 0,087$ ).

**Выводы.** Результаты проведенного исследования подтверждают наличие воспалительных реакций в

сыворотке крови и ЦСЖ у пациентов с БП. По нашему мнению, повышенный уровень кортизола может коррелировать с неспецифическим иммунным и воспалительным ответом у части пациентов с БП. Необходимо провести дополнительные исследования, которые помогут отобрать пациентов для проведения патогенетической терапии БП — трансплантации мезенхимальных стволовых клеток.

В. В. ПОНОМАРЁВ<sup>1</sup>, С. Г. КУЗЬМЕНКО<sup>2</sup>, А. С. КОРОЛЬКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

<sup>2</sup>Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

## Этиология церебрального инсульта у лиц молодого возраста, по данным популяционного исследования, проведенного в Минской области Республики Беларусь

Проблема острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста (до 45 лет), доля которого среди ишемических инсультов всех возрастов составляет 5—10 %, является одной из сложных и важных в современной ангионеврологии.

**Цель работы** — изучить структуру инсультов у молодых пациентов, а также возможности диагностики их причин в условиях крупной областной клиники с отделением экстренной помощи при цереброваскулярных заболеваниях.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный учет пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, находившихся в 2012—2016 гг. на лечении в сосудистом отделении Минской областной клинической больницы, зона обслуживания которой составляет 1 420 000 лиц. Визуализация головного мозга (компьютерная, магнитно-резонансная томография) проведена во всех случаях, магнитно-резонансная ангиография либо мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография интракраниальных и брахиоцефальных артерий, катетеризационная ангиография, холтер-мониторирование, ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных артерий, консультации нейрохирурга, ангиохирурга, гематолога, эндокринолога — по показаниям. Всем пациентам выполнены общеклинические и биохимические анализы крови, коагулограмма, электрокардиограмма в динамике, рентгенография органов грудной клетки, осмотр терапевта, кардиолога и офтальмолога.

**Результаты.** За исследуемый период наивысший показатель первичной заболеваемости инсультом составил 1,4 случая на 1000 населения в 2012 г., самый низкий — 1,0 случай на 1000 в 2016 г. Уровень распространенности инсульта среди мужчин и женщин статистически значимо не отличался — 51,6 и 48,4 % соответственно.

Распределение по типу инсульта и структура подтипов инфаркта головного мозга в группе пациентов молодого возраста во многом зависит от характера госпитализации в специализированные отделения. При оказании экстренной помощи с обязательной

нейровизуализацией распределение инсультов по типам и причинам было близким к таким в данной популяции. Плановая госпитализация пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в областные или республиканские учреждения неизбежно сопряжена со статистическими искажениями результатов, так как часть пациентов лечится в этих стационарах, а остальные попадают в территориальные больницы по месту жительства.

Факторы риска инсульта у лиц молодого возраста отличаются от таковых у пациентов старших возрастных групп, среди которых доминируют атеросклероз и артериальная гипертензия. По нашим данным, доля пациентов молодого возраста с инсультами и транзиторными ишемическими атаками составила 4,7 % среди всех возрастных групп с данной патологией. В структуре острого нарушения мозгового кровообращения ведущее место занимал инфаркт головного мозга (63,8 %). Транзиторные ишемические атаки диагностированы в 13,5 % случаях, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния — в 21,7 %. Нейрохирургическая помощь оказана почти в 60 % случаев. Определение подтипов инфарктов мозга выявило некоторые ограничения в возможностях диагностики. Даже при осведомленности неврологов о клинической картине диссекция брахиоцефальных артерий диагностирована лишь в 6 % случаев инфарктов мозга и транзиторных ишемических атак у молодых пациентов. Частота этиологических факторов кардиоэмболического инфаркта (парадоксальная эмболия через открытое овальное окно, врожденные пороки развития, малые аномалии сердца), которые стали диагностировать чаще благодаря техническим возможностям диагностики, составила примерно 18 %. Среди множества гиперкоагуляционных состояний, актуальных для инфарктов мозга у лиц молодого возраста, дифференциальный диагноз был возможен лишь с небольшим количеством заболеваний — антифосфолипидным синдромом и Лейденской аномалией. Генетическое обследование для исключения других наследственных коагулопатий,

проявляючихся мозговими інсультами, було обмежено.

**Висновки.** Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что первичная заболеваемость церебральным инсультом у лиц молодого трудоспособного возраста в Минской области в

2012—2016 гг. была высокой и характеризовалась стабильными показателями с тенденцией к снижению в 2016 г. Причины инфаркта мозга у лиц молодого возраста несколько иные, чем в старших возрастных группах, и недостаточно изучены, что является предметом наших дальнейших исследований.

К. В. ПОТАПОВА, Л. І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## До питання про тип дієти хворих на розсіяний склероз

За даними ВООЗ, серед неврологічних захворювань розсіяний склероз (РС) — основна причина стійкої інвалідації осіб молодого віку. Розробка рекомендацій щодо харчування є актуальною через відсутність спеціально розробленої дієти для таких пацієнтів. Проведено дослідження окремих нутрієнтів та їх впливу на перебіг РС, але не типу дієти, якої пацієнти дотримувалися до початку перебігу захворювання. Останні дослідження показали, що існує зв'язок між кишковою мікробіотою та імунною відповіддю людини, а отже, і розвитком аутоімунних реакцій. Установлено, що харчова модель впливає на якісний та кількісний склад кишкової мікробіоти.

**Мета роботи** — встановити наявність чи відсутність зв'язку між типом дієти та захворюваністю на розсіяний склероз.

**Матеріали і методи.** У пілотному дослідженні проаналізовано особливості харчування 10 жінок з ремісивним РС, які не змінили харчові звички у зв'язку із захворюванням. До контрольної групи було залучено 10 жінок, порівнянних за віком, рівнем освіти та соці-

альним рівнем з хворими основної групи. Середній вік обстежених —  $(25,0 \pm 5,5)$  року. Діагноз РС встановлено за критеріями McDonald, за розширеною шкалою порушень життєдіяльності Куртцке (EDSS) ступінь інвалідації не перевищував 3 балів. Тривалість захворювання була менше ніж 5 років. Харчову модель встановлювали за допомогою адаптованого опитувальника на основі NHANES Food Frequency Questionnaire. Харчові продукти було згруповано у кластери та створено 5 типів харчових моделей.

**Результати.** Для більшості хворих (7 осіб) була характерна західна модель та модель з високим вмістом тваринних жирів, для решти — традиційна харчова модель. Серед осіб контрольної групи переважали вегетаріанська (5 осіб) та лакто-вегетаріанська (2 особи) моделі. Решта дотримувалися традиційної харчової моделі.

**Висновки.** Подальше вивчення цього питання дасть змогу проаналізувати особливості харчування хворих з різним перебігом РС та виявити оптимальний варіант харчування, який можна рекомендувати пацієнтам з РС.

Н. С. РАДЗИХОВСЬКА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Зв'язок між порушеннями функції сечового міхура та сексуальної функції у хворих на розсіяний склероз з ремісивно-рецидивним та вторинно-прогресивним типами перебігу

**Мета роботи** — вивчити зв'язок між порушеннями функції сечового міхура та сексуальної функції у хворих на розсіяний склероз розсіяний склероз з ремісивно-рецидивним (РРС) та вторинно-прогресивним (ВРС) типом перебігу.

**Матеріали і методи.** Обстежено 160 хворих на РС, з них 124 (61 чоловік та 63 жінки, середній вік —  $(32,9 \pm 6,6)$  року) з РРС у стадії загострення і ремісії та 36 (17 чоловіків та 19 жінок, середній вік —  $(46,5 \pm 4,3)$  року) із ВРС. Проведено анонімне тестування за допомогою опитувальників за шкалами для визначення стану сексуальної функції (MFSQ, IIEF, SEAR) та порушень функції сечового міхура (OAB-q).

**Результати.** У 38 (18 чоловіків і 20 жінок) хворих з РРС виявлено порушення сечовипускання. Найчасті-

ше діагностували детрузорну гіперрефлексію (34 (27,4%) випадки) і детрузорно-сфінктерну диссинергію (4 (3,2%)). У 13,9% чоловіків з ВРС виявлено порушення сечовипускання у вигляді детрузорної гіперрефлексії. За наявності порушень сечовипускання мало місце статистично значуще погіршення загального задоволення від сексуальних стосунків у чоловіків з РРС ( $p=0,04$ ), погіршення збудження ( $p=0,04$ ), функції оргазму ( $p=0,006$ ), вагінальної смакоти ( $p=0,04$ ) — у жінок з РРС, а також відсутність змін у стосунках з партнером у чоловіків і жінок з РРС. У чоловіків з ВРС та виявами порушень СФ відзначено зниження лібідо ( $p=0,0001$ ), задоволення від статевих актів ( $p=0,02$ ) та загального задоволення від сексуальних стосунків ( $p=0,025$ ),

у жінок — тенденція до зниження сексуальної функції та статистично не значуще погіршення гармонії в партнерських стосунках.

**Висновки.** У чоловіків з РРРС виявлено статистично значуще погіршення загального задоволення від сексуальних стосунків на тлі порушень функції сечового міхура, у чоловіків з ВПРС — статистично значу-

ще зниження лібідо, задоволення від статевого акту та загального задоволення від сексуальних стосунків, у жінок з РРРС — зниження збудження, вагінальної lubricації, оргазму, у жінок з ВПРС — відсутність статистично значущих змін сексуальної функції, в осіб з РРРС і ВПРС — відсутність статистично значущих змін у міжособистісних стосунках.

Г. Г. СИМОНЕНКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Використання гомеопатичних препаратів для лікування головного болю напруження вазомоторного та психогенного генезу

Епідеміологічні дослідження виявили, що понад 80 % дорослого населення у світі страждають на головний біль, а у 30 % головні болі є причиною стійкого зниження працездатності та якості життя. Головні болі ускладнюють перебіг багатьох захворювань, а також провокують розвиток вегетативних розладів, неврастенії, депресії, що підсилює основний симптом за принципом хибного кола.

**Мета роботи** — ретроспективно оцінити ефективність гомеопатичних препаратів у лікуванні головного болю різного генезу.

**Матеріали і методи.** У нашому дослідженні на головний біль, часто як супутню ознаку, скаржилися 524 пацієнти (417 жінок, 107 чоловіків). Вік пацієнтів — від 14 до 73 років. За даними анамнезу, остеохондроз і радикулопатію відзначено у 177 пацієнтів, моно- і поліартрит — у 162, синусит — у 78, *herpes labialis* — у 110, гіпертонічну хворобу — у 65, вегетативну дистонію — у 132. У більшості пацієнтів виявлено порушення з боку шлунково-кишкового тракту: хронічний гастрит — у 237, виразкову хворобу шлунка або дванадцятипалої кишки — у 45, хронічний некалькульозний холецистит — у 268, жовчокам'яну хворобу — у 48, хронічний панкреатит — у 159, хронічний коліт — у 150. Частота виявлених захворювань була майже однаковою у жінок і чоловіків. Гомеопатичні препарати призначали у двохсотому сотенному розведенні за Ганеманом по 3 гранули через день на тривалий термін з повторним оглядом через 3—4 тиж.

**Результати.** Головний біль напруження (дифузний, стискаючий біль, більш виражений у лобній та тім'яній ділянках) був показанням для призначення таких гомеопатичних препаратів, як *Arnica*, *Belladonna*, *Calcium carbonicum*, *Causticum*, *China*, *Nux vomica*, *Phosphorus* та *Sepia*. Ці препарати було призначено 74 пацієнтам, найчастіше — *Sepia*. Із 22 осіб, котрі приймали цей препарат, позитивну динаміку під час повторного огляду відзначено у 15. Розпиряючий головний біль з поліпшенням від тугої пов'язки — провідна ознака для призначення *Argentum nitricum*.

Із 24 хворих позитивну динаміку зафіксували у 20. У деяких пацієнтів головний біль виникав або посилювався від протягу. Препаратами вибору для такої модальності були *Hepar sulphur* (із 17 осіб позитивний ефект спостерігали у 10) та *Silicea* (відповідно у 14 із 23). *Rhus toxicodendron* призначали метеотропним пацієнтам із супутніми артралгіями (позитивну динаміку зафіксували у 7 із 8 осіб). Загальні характеристики пацієнтів відігравали провідну роль при виборі таких препаратів, як *Arsenicum album*, *Natrium muriaticum*, *Ignatia*, *Lycoperidium*, *Sulphuris*. Поліпшення головного болю за прохолоди було підставою для призначення *Arsenicum album* (14 осіб) або *Sulfuris* (20 осіб). Позитивну динаміку зареєстровано у 16 осіб. *Lycoperidium* призначали за наявності сечо- та жовчокам'яної хвороби, правобічності ознак (15 осіб, позитивна динаміка у 9). Пацієнти з вираженою інтроверсією потребували диференціації між *Ignatia* та *Natrium muriaticum*. Парадоксальність ознак і характер головного болю у вигляді «істеричного цвяха» були підставою для призначення першого препарату (41 особа; повторний огляд 31 пацієнта виявив 20 позитивних відгуків), а надмірне бажання солоного — для призначення другого (35 пацієнтів, позитивну динаміку зафіксували у 10 з 26 осіб при повторному огляді, що потребувало корекції або додання іншого препарату). Менша ефективність у нашому спостереженні пов'язана, ймовірно, з комплексним механізмом головного болю, хронічним перебігом захворювання, психологічними особливостями пацієнтів, гіпердіагностикою з перевищеним орієнтуванням на психологічні особливості пацієнта. Позитивний ефект також зареєстровано при призначенні *Calcium phosphoricum*, *Cimicifuga*, *Conium*, *Gelsemium*, *Pulsatilla*, *Thuja* та інших гомеопатичних препаратів.

**Висновки.** Гомеопатичні засоби ефективні в амбулаторному комплексному лікуванні цефалгій різного генезу. Безпечність і доступність цієї групи препаратів дає змогу широко використовувати їх у комплексному лікуванні неврологічних хворих.

О. В. СКОРОБОГАТОВА<sup>1</sup>, Т. І. ПОМЕРАНЦЕВА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Луганська обласна дитяча клінічна лікарня, Лисичанськ

## Немедикаментозне лікування епілепсії у дітей: інформаційно-хвильова терапія

**Мета роботи** — визначити ефективність використання інформаційно-хвильової терапії (ІХТ) у комплексному лікуванні дітей, хворих на епілепсію.

**Матеріали і методи.** Нами було обстежено 39 дітей (основна група) з різними видами епілепсій та епілептичними нападами віком від 5 до 17 років з тривалістю захворювання від 1 до 7 років. Усі діти отримували антиконвульсантну терапію та ІХТ. До контрольної групи було залучено 12 пацієнтів з ідіопатичною генералізованою епілепсією, нападами середньої частоти та відповідними клініко-електроенцефалографічними даними. Цим дітям ІХТ не призначали. Стан хворих контролювали, досліджуючи клініко-неврологічні та електроенцефалографічні (ЕЕГ) показники в динаміці.

**Результати.** Після 10 сеансів ІХТ тривалістю 15—20 хв наприкінці стаціонарного лікування більшість дітей (87 %) з основної групи відзначили поліп-

шення самопочуття та настрою, нормалізацію психо-емоційного статусу. Зафіксовано зменшення частоти епілептичних нападів у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ). ЕЕГ-показники значно поліпшилися у 74 % хворих: реєстрували більш регулярний та модульований  $\alpha$ -ритм зі збереженням його зональних характеристик, зменшилася кількість повільних хвиль та вираженість епілептиформних виявів. Позитивна динаміка зберігалася при контрольному дослідженні ЕЕГ-показників через 3—6 міс у 59 % дітей. У контрольній групі такої позитивної динаміки не спостерігали: на момент виписки на ЕЕГ зберігалися помірно виражені дифузні зміни з наявністю повільних хвиль (72 %), у 29 % випадків — з епілептиформною активністю.

**Висновки.** Використання ІХТ у комплексному лікуванні хворих на епілепсію дітей є безпечним та сприяє поліпшенню клінічних та ЕЕГ-характеристик.

В. Ю. ШАНДЮК, В. С. МЕЛЬНИК

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Порівняльна характеристика неврологічного дефіциту та рівня інвалідизації у хворих з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту у відновний період

**Мета роботи** — провести порівняння неврологічного дефіциту та рівня інвалідизації у хворих з атеротромботичним (АТІ) та кардіоемболічним (КЕІ) підтипами ішемічного інсульту у відновний період.

**Матеріали і методи.** Оглянуто 112 хворих у відновний період ішемічного інсульту (59 з АТІ та 53 з КЕІ). Середній вік хворих становив (71,1 ± 0,9) року. Рівень неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), рівень інвалідизації — за індексом Бартел.

**Результати.** Середня оцінка за шкалою NIHSS становила (2,9 ± 0,3) бала (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,1—3,2), що відповідало відсутності неврологічного дефіциту. Неврологічний дефіцит був більшим у хворих з КЕІ ((3,0 ± 0,4) бала, 95 % ДІ 2,1—3,9), але статистично значущо не відрізнявся від показника хворих з АТІ ((2,3 ± 0,4) бала, 95 % ДІ 1,1—2,5,  $F = 1,4$ ,  $p = 0,244$ ). Установлено, що 36 (61 %) хворих з АТІ та 29 (54,7 %) з КЕІ не мали неврологічного дефіциту, решта хворих мали неврологічний дефіцит різного ступеня вираженості: 20 (33,9 %) хворих з АТІ та 19 (35,8 %) з КЕІ — легкий ступінь, 3 (5,1 %) та 4 (7,5 %) відповідно — середній ступінь, 1 (1,9 %) хворий з КЕІ — вкрай тяжкий ступінь. При порівнянні груп статистично значущої відмінності за оцінкою неврологічного дефіциту різного ступеня вираженості не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Середня оцінка за індексом Бартел у загальній вибірці становила (91,1 ± 15,5) бала, що відповідає мінімальній інвалідизації. Цей показник статистично значущо не відрізнявся у групах: у хворих з АТІ — (91,9 ± 15,9) бала (95 % ДІ 87,81—96,08), у хворих з КЕІ — (90,1 ± 15,1) бала (95 % ДІ 85,92—94,27,  $F = 0,398$ ,  $p = 0,529$ ). Не потребували сторонньої допомоги 54 (93,2 %) хворих з АТІ ((95,3 ± 0,9) бала, 95 % ДІ 93,4—97,2) та 48 (90,6 %) хворих з КЕІ ((93,9 ± 1,0) бала, 95 % ДІ 91,8—95,9), помірну інвалідизацію мали відповідно 2 (3,4 %) (70 балів, 95 % ДІ 70—70) і 3 (5,7 %) ((71,7 ± 1,7) бала, 95 % ДІ 64,5—97,2), тяжкий рівень інвалідизації — 2 (3,4 %) ((20,0 ± 0,5) бала, 95 % ДІ 43,5—83,5) та 2 (3,8 %) ((27,5 ± 2,5) бала, 95 % ДІ 4,3—59,3).

**Висновки.** У відновний період ішемічного інсульту рівень неврологічного дефіциту статистично значущо не відрізнявся у хворих з АТІ ((2,3 ± 0,4) бала) та КЕІ ((3,0 ± 0,4) бала). Серед хворих з КЕІ була більшою частка пацієнтів з неврологічним дефіцитом порівняно з хворими з АТІ (24 (45,3 %) і 23 (39 %)), хоча середня оцінка неврологічного дефіциту з різним ступенем вираженості статистично значущо не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Рівень інвалідизації як у хворих з АТІ, так і у хворих з КЕІ, відповідав мінімальному обмеженню або повному відновленню втрачених функцій та статистично значущо не відрізнявся у групах (у хворих

з АТІ —  $(91,9 \pm 15,9)$  бала (95% ДІ 87,81—96,08), у хворих з КЕІ —  $(90,1 \pm 15,1)$  бала (95% ДІ 85,92—94,27,  $F = 0,398$ ,  $p = 0,529$ ). Більшість пацієн-

тів обох груп не потребували сторонньої допомоги для виконання найважливіших життєвих функцій (54 (93,2%) хворих з АТІ та 48 (90,6%) з КЕІ).

Г. А. ШАПОВАЛОВА, Т. В. ПОЛЬЩАКОВА

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», Одеса

## Наукове обґрунтування застосування «сухих» вуглекислих ванн у комплексі реабілітації дітей із супутньою патологією нервової системи в період ремісії онкозахворювань

**Мета роботи** — науково обґрунтувати застосування «сухих» вуглекислих ванн у комплексі реабілітації дітей із супутньою патологією нервової системи в період ремісії онкологічних захворювань.

**Матеріали і методи.** Обстежено 85 дітей (51 хлопчик та 34 дівчинки) у віці від 6 до 14 років, у період ремісії онкогематологічних захворювань із супутньою патологією нервової системи у вигляді вегетосудинної дистонії, астено-невротичного синдрому і церебросудинної недостатності. Дітей розподілили на дві групи. Перша одержувала загальний лікувальний комплекс (ЛК-1), який передбачав щадний руховий режим, кліматотерапію, дієтичне харчування, лікувальну фізкультуру у спеціальних медичних групах для дітей з різними соматичними захворюваннями, синглетно-кисневий коктейль, дитячий фіточай («Холосас» із аскорбіновою кислотою), програми психологічної допомоги дітям та їх батькам. Діти другої групи додатково до загального комплексу одержували «сухі» вуглекислі ванни на верхні і нижні кінцівки (ЛК-2). Проведено загальноклінічне обстеження (анамнез захворювання, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд, вимірювання артеріального тиску, частоти дихання, частоти серцевих скорочень), оцінку неврологічного статусу, інструментальні дослідження: електроенцефалографію — для оцінки біоелектричної активності головного мозку, ехоенцефалографію — для оцінки ліквородинаміки, ультразвукову доплерографію — для оцінки мозкового кровообігу.

**Результати.** У дітей, які одержували ЛК-2, усі скарги статистично значущо зменшувалися, тоді як у дітей, котрі одержували ЛК-1, — лише слабкість, швидка стомлюваність, дратівливість, запаморочення. Позитивну динаміку частоти серцевих скорочень і артеріального тиску виявлено при використанні як ЛК-1, так і ЛК-2. За показниками ультразвукової доплерографії

встановлено позитивні зміни мозкової гемодинаміки в усіх дітей, але статистично значущу динаміку всіх показників (церебральна ангіодистонія, резерв і асиметрія кровообігу, адаптаційні здатності апарату авторегуляції, венозна дисгемія) відзначено лише при застосуванні ЛК-2. Так, у 70,0% дітей нормалізувався кровообіг у церебральних артеріях, що супроводжувалося поліпшенням адаптаційних можливостей апарату авторегуляції мозкового кровообігу. У дітей, котрі отримували ЛК-2, статистично значущу динаміку показників ехоенцефалографії спостерігали за показниками наявності внутрішньочерепної гіпертензії, гіпертензивно-лікворного синдрому, підвищення індексу пульсації і додаткових ехо-сигналів. Наприкінці санаторно-курортного лікування із застосуванням «сухих» вуглекислих ванн не реєстрували венозний застій III ступеня. Частота виявлення внутрішньочерепної гіпертензії зменшилася вдвічі. Використання ЛК-1 не сприяло статистично значущій зміні показників, які характеризують ліквородинаміку. За зниженням внутрішньочерепної гіпертензії ЛК-2 статистично значущо перевищував ЛК-1. За показниками електроенцефалографії, у 20% дітей, які отримували ЛК-2, стан електрогенезу характеризувався нормалізацією біоелектричної активності головного мозку у вигляді статистично значущого поліпшення функціональної активності кори, що свідчить про регульований (оптимізувальний) вплив ЛК-2 на її функціональний стан.

**Висновки.** Лікування дітей у період ремісії онкозахворювань із супутньою патологією нервової системи із застосуванням «сухих» вуглекислих ванн на верхні та нижні кінцівки супроводжується поліпшенням клініко-неврологічного стану, самопочуття і функціональних показників, які характеризують мозковий кровообіг, біоелектричну активність головного мозку та ліквородинаміку.

О. Є. ЮРИК

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

## Структура неврологічних ушкоджень при бойових травмах кінцівок

**Мета роботи** — клінічно обстежити пацієнтів із бойовими травмами кінцівок та виявити характер неврологічних ушкоджень при таких травмах.

**Матеріали і методи.** Проведено клінічне неврологічне обстеження 145 бійців ЗС України та добровольчих батальйонів, прооперованих в Інституті трав-

матології та ортопедії НАМН України з приводу ушкоджень кінцівок. У 53 % бійців були мінно-вибухові поранення, у 35 % — вогнепальні. З приводу перевантаження ніг прооперовано 12 % пацієнтів. Осіб молодого віку було 63 %, середнього — 37 %.

**Результати.** Контузію головного мозку діагностовано у 44 % осіб, посттравматичні стресові розлади — у 16 %. При мінно-вибухових пораненнях найчастіше спостерігалось поєднане пошкодження верхніх і нижніх кінцівок, переважно зліва. Промієвий нерв був ушкоджений у 4 % осіб, серединний — у 7 %, ліктьовий — у 10 %. Поєднане пошкодження ліктьового і серединного нервів виявлено у 13 % пацієнтів. На нижніх кінцівках основна гілка сідничного нерва була ушкоджена у 6 % поранених, малогомілкового — у 14 %, великогомілкового — у 7 %. У 21 % осіб були забійні множинні рани обличчя.

При вогнепальних пораненнях у бійців часто виникав остеомієліт кінцівок, трофічні виразки. В 1 %

поранених при застосуванні цементно-антибіотикових «наместин» виникли явища токсичної полінейропатії. У 6 % осіб на полі бою мала місце ампутація кінцівки, яка супроводжувалася гострим фантомним больовим синдромом. У 17 % бійців було прострелено стегно, зачеплена основна гілка сідничного нерва та великі судини, що призвело до паралічу ноги і стійкого вегетативного болю.

При перевантаженнях ніг у бійців ушкоджувалися меніски та зв'язки колінного суглоба, апоневрози ніг. У 1,5 % із них виникла нейропатія стегнового нерва, у 5 % — гілочок мало- та великогомілкового нервів.

**Висновки.** Бойова травма кісток та суглобів кінцівок супроводжується ушкодженням центральних і периферичних структур нервової системи, причому для мінно-вибухових травм характерні більш значні ділянки ушкоджень, тоді як при вогнепальних пораненнях ушкодження мали локальніший характер з тенденцією до інфікування ран та виникнення стійких вегеталгій.

О. Є. ЮРИК, Н. Є. ЮРИК

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

## Характер порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з ревматоїдним артритом на етапі доопераційної підготовки

**Мета роботи** — вивчити характер змін у діяльності вегетативної нервової системи під час доопераційної підготовки пацієнтів з ревматоїдним артритом.

**Матеріали і методи.** Об'єкт дослідження — 60 пацієнтів молодого та середнього віку з негормональним ревматоїдним артритом на пізніх стадіях захворювання. Хворих розділили на три групи по 20 осіб: I група — пацієнти, котрим проводили консервативне лікування, II група — пацієнти, яких готували до синовектомії колінного суглоба, III група — пацієнти, котрих готували до ендопротезування колінного суглоба. Всіх пацієнтів обстежили на приладі «ВегетоСпектр». Обчислювали такі параметри кардіоваскулярних тестів: Кдих (норма — понад 1,4, пограничні значення — 1,2—1,4, патологічні значення — менше ніж 1,2); КЗ0/15 (норма — понад 1,35, пограничні значення — 1,2—1,35, патологічні значення — менше ніж 1,2); КВальсальви (норма — понад 1,7, пограничні значення — 1,3—1,7, патологічні значення — менше ніж 1,3); зниження артеріального тиску при проведенні ортостатичної проби (норма — менше ніж 11 мм рт. ст.; пограничні значення — 11—25 мм рт. ст., патологічні значення — понад 25 мм рт. ст.); приріст діастолічного тиску при проведенні ізометричної проби (норма — понад 15 мм рт. ст., пограничні значення — 10—15 мм рт. ст.; патологічні значення — менше ніж 10 мм рт. ст.). Проводили візуально-логічний аналіз кардіоритмограми. Виділено чотири типи регуляції синусового ритму. При ритмограмі 1-го класу коливання ритму становило 0,15—0,46 Гц з періодом 2,5—6,7 с, при ритмограмі 2-го класу — 0,04—0,15 Гц з періодом 6,6—25 с, при ритмограмі 3-го класу — менше ніж 0,04 Гц з періодом понад 25 с, при ритмограмі 4-го класу — ритм був стабільним або ригідним, хвилюва структура відсутня.

**Результати.** У пацієнтів I групи при фоновому записі хвилі короткого, довгого і дуже довгого періодів були добре виражені. Модульовальна симпатoadреналова дія переважала над гуморально-метаболическими та церебральними ерготропними впливами. Функціональний стан часто був зниженим. Нерідко знижувалася активація симпатичної нервової системи, тоді як реактивність парасимпатичної була високою. У пацієнтів II групи рівень функціонування фізіологічної системи зазвичай був зниженим. Зменшувалася реактивність парасимпатичної нервової системи та активація симпатичної нервової системи. Адаптаційні резерви організму виснажувалися. Помірно порушувалася кардіореспіраторна синхронізація. У пацієнтів III групи функціональний стан організму був значно зниженим. Потужність спектра нейрогуморальної модуляції була низькою. Фіксували надлишкову активацію церебральних ерготропних механізмів. Був вираженим кардіореспіраторний десинхроноз.

**Висновки.** Вивчення вегетативного статусу у хворих з ревматоїдним артритом на етапі доопераційної підготовки дає змогу ефективніше призначати їм анестезіологічне забезпечення під час проведення операції. Особливу увагу слід приділити підвищенню активності всіх відділів вегетативної нервової системи як на центральному, так і на периферичному рівні. При підвищенні активності симпатичного відділу нервової системи в доопераційний період доцільно більш активно призначати седативні препарати. У разі домінування виявів парасимпатичної нервової діяльності в доопераційний період необхідно ширше застосовувати кардіотоніки, вітамінотерапію, ноотропи, вено-тоніки, протинабрякові препарати.

## 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 магнітному 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. **Промо 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 автором для доопрацювання та відповіді 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 биорезорбирующихся 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.