

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

O. O. Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 4 (37)  
2015

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року  
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до Переліку  
наукових фахових видань України

Додаток № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України  
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в наукометричних  
системах РІНЦ та Google Scholar

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2015

[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. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

---

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

О. А. Мяловицька (Київ)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. 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 № 4-ВР від 26.11.2015 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

### Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

### 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. 12,09

Замовлення № 0415N

Наклад – 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 2.12.2015 р.

---

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, 2015    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2015

Передплатний індекс 96474

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

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

### 7 Скроневий медіанний склероз

Д. В. МАЛЬЦЕВ, Я. Я. НЕДОПАКО, В. Ф. ГРИЦІЙК,  
В. Г. КОЛЕРОВА, С. М. СЕРЕБРЯНІКОВА, О. В. ЖЕГРАЙ, М. Л. ЦАРЮК

*Mesial temporal sclerosis*

*D. V. MALTSEV, Ya. Ya. NEDOPAKO, V. F. GRYSYK,*

*V. G. KOLEROVA, S. M. SEREBRIANIKOVA, O. V. GEGRAY, M. L. TSARUK*

## ОГЛЯДИ

### 21 Мультисистемная атрофия: современные представления, диагностические признаки и особенности течения

Е. А. ТРУФАНОВ

*Multiple system atrophy: up-to-date approaches, clinical course and diagnostic features*

*Ye. O. TRUFANOV*

## ЛЕКЦІЇ

### 26 Головокружение. Причины, механизмы, коррекция

В. А. ЯВОРСКАЯ, А. В. ГРЕБЕНЮК, О. Л. ПЕЛЕХОВА, О. Б. БОНДАРЬ, С. В. ФЕДОРЧЕНКО, Т. И. ЧЕРНЫШОВА

*Dizziness. Causes, mechanisms, correction*

*V. O. YAVORSKA, G. V. GREBENYUK, O. L. PELEKHOVA, O. B. BONDAR, S. V. FEDORCHENKO, T. I. CHERNYSHOVA*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 33 Ішемічний інсульт у басейні задньої мозкової артерії: особливості клінічних виявів та наслідки

К. В. АНТОНЕНКО, Л. І. СОКОЛОВА

*Ischemic stroke in the vascular territory of the posterior cerebral artery:*

*clinical manifestations and consequences*

*K. V. ANTONENKO, L. I. SOKOLOVA*

### 38 Неврологічне та функціональне відновлення після ішемічного інсульту в різні періоди: зв'язок з рівнем нейроспецифічного маркера S-100

Т. М. ЧЕРЕНЬКО

*Neurological and functional recovery after stroke in different periods:*

*connection with a S-100 biomarker level*

*T. M. CHERENKO*

### 43 Особливості клінічного перебігу та відновлення хворих з ішемічним інсультом на тлі цукрового діабету

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО

*Peculiarities of clinical course and recovery of patients with ischemic stroke and diabetes mellitus*

*L. V. PANTELEIENKO*

### 49 Прогнозування перебігу та наслідку гострого періоду супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі артеріальної гіпертензії

С. В. РОГОЗА

*Prediction of course and functional outcome of an acute period of hypertensive supratentorial*

*intracerebral hemorrhages against the background of arterial hypertension*

*S. V. ROGOZA*

- 55** **Нейрохірургічне лікування пухлин, розташованих спереду від спинного мозку**  
Є. І. СЛИНЬКО, О. М. ХОНДА  
*Neurosurgical treatment ventral spinal cord tumors*  
E. I. SLYNKO, O. M. KHONDA
- 64** **Герпесвірусна контамінація медуллобластом та гліальних пухлин головного мозку**  
О. М. ЛІСЯНИЙ  
*Herpes viral contamination medulloblastomas and gliomas tumor of brain*  
O. M. LISIANYI
- 68** **Взаємозв'язок клінічних та лабораторних показників у хворих з травматичною хворобою головного мозку**  
З. В. САЛІЙ, С. І. ШКРОБОТ  
*Clinical and laboratory correlation in patients with consequences of traumatic brain injury*  
Z. V. SALII, S. I. SHKROBOT
- 73** **Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у хворих, які лікуються за допомогою перитонеального діалізу**  
Н. М. СТЕПАНОВА, О. В. АБЛОГІНА, І. О. ДУДАР, О. М. ЛОБОДА,  
Н. К. СВИРИДОВА, Ю. В. ПОНОМАРЕНКО, Е. К. КРАСЮК, М. О. КОЛЕСНИК  
*The state of cardiac autonomic nervous activity in peritoneal dialysis patients*  
N. M. STEPANOVA, O. V. ABLOGINA, I. O. DUDAR, O. M. LOBODA,  
N. K. SVIRIDOVA, Yu. V. PONOMARENKO, E. K. KRASIUK, M. O. KOLESNYK
- 83** **Коморбідність у хворих на розсіяний склероз, які мешкають у Волинській області**  
Н. В. БОБРИК  
*Comorbidity in patients with multiple sclerosis in Volyn region*  
N. V. BOBRYK

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ**

- 91** **Застосування сульфату магнію при ішемічному інсульті**  
Л. І. СОКОЛОВА, Т. А. ДОВБОНОС, В. Ю. ШАНДЖУК  
*Magnesium sulfate application in ischemic stroke*  
L. I. SOKOLOVA, T. A. DOVBONOS, V. Yu. SHANDJUK

## **ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ**

- 98** **Tuberculosis meningitis in HIV positive patient. A case report and literature review**  
Т. А. ДОВБОНОС  
*Туберкульозний менінгіт на тлі ВІЛ-інфекції. Опис клінічного випадку та огляд літератури*  
Т. А. ДОВБОНОС

## **ДО УВАГИ АВТОРІВ**

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



Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Я. Я. НЕДОПАКО<sup>2</sup>, В. Ф. ГРИЦИК<sup>3</sup>,  
В. Г. КОЛЕРОВА<sup>4</sup>, С. М. СЕРЕБРЯНІКОВА<sup>4</sup>,  
О. В. ЖЕГРАЙ<sup>4</sup>, М. Л. ЦАРЮК<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Інститут експериментальної і клінічної медицини  
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> КЗ КОР «Обласне психіатрично-наркологічне медичне об'єднання»,  
смт Глеваха

<sup>3</sup> Києво-Святошинська центральна районна лікарня,  
медична компанія «Іауа»

<sup>4</sup> Київська міська клінічна лікарня № 5

## Скроневий медіанний склероз

Скроневий медіанний склероз — поширене у популяції прогресивне нейродегенеративне порушення з поступовою втратою нейронів і реактивним астрогліозом у серединних структурах лімбічної системи скроневих часток півкуль великого мозку — гіпокампах, парагіпокампальних звивинах, мигдалеподібних тілах, острівцях. У клінічній картині спостерігаються когнітивні, невротичні, психотичні, шизофреноподібні, вегетативні та епілептичні вияви у різних комбінаціях і пропорціях. Нещодавнє відкриття етіологічної ролі герпес-вірусів у розвитку деяких випадків скроневого медіанного склерозу в людей відкриває широкі перспективи досягнення контролю над нейродегенеративним процесом за рахунок адекватного протівірусного лікування.

**Ключові слова:** скроневий медіанний склероз, герпес-віруси, скронева медіанна епілепсія.

Скроневий медіанний склероз — прогресивний нейродегенеративний розлад, в основі якого лежить поступова втрата нейронів, перебудова міжнейронних зв'язків і гліоз у серединних структурах скроневих часток півкуль великого мозку, які належать до лімбічної системи [14]. Це ураження досить поширене в популяції, може мати різне походження і зумовлювати розвиток нейропсихічних, когнітивних, вегетативних і епілептичних виявів. Незважаючи на те, що скроневий медіанний склероз часто трапляється в осіб похилого віку, відомі непоодинокі випадки його розвитку в молодих осіб і навіть дітей, особливо в разі вірус-індукованих форм захворювання. Нещодавнє відкриття етіологічної ролі герпес-вірусів у розвитку деяких випадків скроневого медіанного склерозу в людей відкриває перспективи досягнення контролю над нейродегенеративним процесом шляхом адекватного протівірусного лікування.

Практика свідчить, що скроневий медіанний склероз, незважаючи на велику частоту в популя-

ції, рідко діагностують в Україні як радіологи, так і неврологи, що пов'язано з недостатньою обізнаністю спеціалістів із цієї проблемою.

### Етіологія

Герпес-вірусні агенти нині розглядають як важливий етіологічний чинник скроневого медіанного склерозу в людей, особливо —  $\alpha$ -герпесвіруси і вірус герпесу 6 типу (herpes virus type 6, HHV-6), які здатні до транс-ольфакторної міграції до ЦНС [33]. Так, М. Schlitt та співавтори у 1990 р. повідомили про розвиток темпорального середнього склерозу після перенесеного нефульмінантного скроневого енцефаліту, спричиненого вірусом простого герпесу 1 типу (herpes simplex virus type 1, HSV-1) [77].

М. Е. Conford і G. F. Maccormick доповіли про випадок розвитку рефрактерної скроневої медіанної епілепсії з парціальними припадками, асоційованої зі скроневим медіанним склерозом, у хворого з хронічною генітальною HSV-2-інфекцією. Імуногістохімічне дослідження кори гіпокампа і темпоральної частки, проведене в рамках лікувальної скроневої лобектомії, продемонструвало наявність вірусної інфекції. За допомогою гібридизації

© Д. В. Мальцев, Я. Я. Недопако, В. Ф. Грицик, В. Г. Колерова,  
С. М. Серебрянікова, О. В. Жеграй, М. Л. Царюк, 2015

*in situ* вдалося підтвердити HSV-2-етіологію скроневого ураження [18].

Вважають, що першою припустила етіологічну роль HHV-6 при темпоральній медіанній епілепсії група японських вчених під керівництвом Н. Uesugi в 2000 р. Вони виявили в тканині мозку, отриманій при скроневої резекції, у 3 із 6 пацієнтів ДНК HHV-6 [92]. Однак раніше О. Eeg-Olofsson та співавтори ідентифікували в тканині мозку в 50 % хворих на рефрактерну фокальну епілепсію, переважно на темпоральну медіанну форму, ДНК цитомегаловірусу, а у 44 % — ДНК HSV-1. При цьому ДНК HHV-6 виявили лише у 25 % хворих, а в контрольній групі, до якої були залучені здорові особи, — лише в 1 зразку [24]. В подальшому J. Fotheringham та співавтори виявили ДНК HHV-6B у тканині мозку методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному режимі в 11 (69 %) із 16 пацієнтів з темпоральною медіанною епілепсією і в жодному випадку в контрольній групі (пацієнти, які не страждали на епілепсію) [27]. За даними D. Donati та співавторів, ДНК HHV-6 зафіксували методом ПЛР у реальному режимі у біоптаті мозку, отриманому при нейрохірургічному втручанні, у 4 (50 %) із 8 пацієнтів з темпоральною медіанною епілепсією і у жодного з так званою неокортикальною епілепсією (група контролю). Найбільшу кількість вірусних частинок зареєстровано в зоні гіпокампа (понад 23 079 копій на  $10^6$  клітин), причому виявлявся саме HHV-6B. Отримані результати підтверджено результатами паралельного аналізу western-blot та імуногістохімічного дослідження *in situ*. Важливо, що цей збудник виявлявся переважно в клітинах, які експресували так званий гліальний фібрилярний кислотний протеїн (glial fibrillary acidic protein), а отже, належали до субпопуляції астроцитів [20].

Н. Karatas та співавтори, досліджуючи зразки тканини гіпокампа, отримані від хворих на темпоральну медіанну епілепсію, виявили наявність ДНК герпес-вірусів у 18 % випадків (переважно HHV-6 і HSV-1) і дійшли висновку, що герпес-вірусні інфекції є однією з причин розвитку гіпокампального склерозу в цієї категорії пацієнтів [39]. Р. Niehusmann та співавтори виявили за допомогою гніздової ПЛР ДНК HHV-6 у 55,6 % випадків у біоптатах мозку з медіанних відділів скроневих часток у пацієнтів з фармакорезистентною скроневою медіанною епілепсією, асоційованою з прогресивним склерозом гіпокампів. Ці хворі перенесли в минулому епізоди лімбічного енцефаліту і комплексних фебрильних судом [66]. Нещодавно L. Esposito та співавтори виявили репродуктивно активний HHV-6B методом ПЛР у режимі зворотної транскрипції у 35 (9,4 %) із 373 заморожених зразків тканини мозку, отриманих при проведенні нейрохірургічних втручань з приводу рефрактерної скроневої медіанної епілепсії [25]. J. M. Li та співавтори ідентифікували білок KR4 вірусу герпесу 7 типу імуногістохімічним методом у цитоплазмі астроцитів та олігодендроцитів у

27 зразках тканини мозку в групі з 305 пацієнтів з медикаментозно-резистентною епілепсією, у 63 з яких діагностовано склероз гіпокампів, і в жодному випадку в контрольній групі. Наявність вірусу асоціювалася з гіпокампальним склерозом, гліальними рубцями, арахноїдальними кістами і судинними мальформаціями [49].

Автоімунні енцефаліти, зокрема енцефаліт, спричинений антитілами до потенціал-залежних калієвих каналів нейронів [47], також можуть зумовлювати фенотип скроневого медіанного склерозу. Т. Toyota та співавтори описали 7 випадків скроневого медіанного склерозу, який розвинувся внаслідок системного червоного вовчачка з васкулітом церебральних судин [89]. Як показали М. С. Oliveira та співавтори у дослідженні за типом випадок-контроль, нейроцистицеркоз також може бути причиною скроневого медіанного склерозу в людей [69]. Відомі непоодинокі випадки сімейної скроневої медіанної епілепсії [84]. У великому дослідженні, проведеному D. Kasperaviciute та співавторами, за участю 1018 хворих і 7552 здорових осіб (контрольна група) показано тісну асоціацію фенотипу, який відповідає за сімейну скроневою медіанною епілепсією, гіпокампальний склероз і фебрильні судоми, з поліморфізмом rs7587026 інтрона гена *SCN1A*, котрий кодує субодиницю натрієвого іонного каналу нейронів ( $p = 3,36 \cdot 10^{-9}$ ; відношення шансів 1,42; 95 % довірчий інтервал 1,26—1,59) [41]. Метотрексат-індукована енцефалопатія також є причиною формування скроневого медіанного склерозу в людей [32].

### Патогенез

Рушійною силою нейродегенерації при скронево-медіанному склерозі є місцева запальна реакція [98]. Склероз має прогресивний перебіг, темп якого варіює у різних пацієнтів і пришвидшується у разі наявності енцефалітичних епізодів. За даними Р. Р. Varella та співавторів, існує прямо пропорційний кореляційний зв'язок між вираженістю гіперінтенсивності магнітно-резонансного (МР) сигналу в режимі FLAIR і концентрацією прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) і фактора некрозу пухлини  $\alpha$ ), а також кількістю лімфоцитарних інфільтратів у тканині гіпокампа у пацієнтів зі скроневим медіанним склерозом, які проходили гіпокампамігдалектомію з приводу рефрактерного епілептичного синдрому [95]. G. A. Argañaraz та співавтори виявили гіперекспресію в зоні темпорального склерозу рецептора AT1 до ангіотензину II — прозапального чинника, який індукуює синтез цитокінів та продуктів оксидантного стресу [5].

Наслідком скроневого медіанного склерозу є атрофія гіпокампа та інших структур лімбічної системи темпоральної частки внаслідок втрати нейронів у зоні хронічного запального процесу. Вважають, що загибель нервових клітин відбувається некротичним шляхом. Дослідження Н. Uysal та співавторів

не виявило роль апоптозу в прогресуванні скроневому медіанному склерозу в людей [93]. Типова гіперінтенсивність МР-сигналу зумовлена насамперед реактивним астрогліозом у зоні склерозу. Як свідчать дані воксельної морфометрії та МР-спектроскопії, у пацієнтів зі скроневим медіанним склерозом щільність сірої речовини гіпокампів редукована меншою мірою, ніж об'єм сірої речовини цієї ділянки мозку [11]. Однак на початкових етапах нейродегенерації атрофії зазвичай не відзначається, іноді спостерігають деяке збільшення гіпокампів у зв'язку з набряком та лімфоцитарною інфільтрацією [82]. Т. А. Steve та співавтори провели систематичний огляд і метааналіз досліджень, присвячених волуметрії гіпокампів при скроневому медіанному склерозі у людей. При вимірюванні нейрональної щільності встановлено, що найбільша втрата нервових клітин спостерігається в полях CA1—4 гіпокампів. Найвиразніший дефіцит відзначають в полі CA1, а CA3-зона уражається більше, ніж CA2 [83]. Однак при скроневому медіанному склерозі можуть залучатися й інші зони головного мозку, функціонально пов'язані із серединними темпоральними структурами. Так, R. P. Alexander та співавтори нещодавно виявили кореляцію між об'ємом білої речовини лімбічної системи, особливо в ділянці fornix, з глибиною когнітивних порушень при скроневій медіанній епілепсії у людей [4]. M. Brázdil та співавтори виявили атрофію і гіпометаболізм іпсилатерального таламусу при скроневому медіанному склерозі [11]. S. G. Mueller та співавтори у спеціально спланованому дослідженні виявили втрату нейронів у дорзальній мезенцефалічній ділянці при скроневому медіанному склерозі та пов'язали з цим випадки синдрому раптової смерті у таких пацієнтів [61]. За даними N. F. Moran та співавторів, глибина ураження екстратемпоральних ділянок зазвичай корелює з тяжкістю склерозу гіпокампів у пацієнтів з фенотипом темпорального медіанного склерозу [60]. Епілептичний синдром, який часто трапляється в таких випадках, пов'язаний з деаферентаційною гіперчутливістю нервових клітин, які вижили в зоні склерозу [9]. Герпес-віруси є не лише індукторами скроневому медіанному склерозу, а й чинниками, які модулюють епілептичний синдром, зумовлений склерозом. Відкрито декілька шляхів вірус-індукованого епілептогенезу. Зокрема, S. Meeuwse та співавтори в експериментальних дослідженнях продемонстрували, що HHV-6 здатний стійко порушувати відповідь заражених астроцитів на прозапальні цитокіни та інші імунomodulatory чинники з проепілептогенною активністю у вогнищі запалення [55]. J. Fotheringham та співавтори виявили в інфікованих HHV-6 астроцитах дисфункцію глутаматного транспортера, яка є причиною надмірного вивільнення збуджувального нейротрансмітера [27]. В іншій експериментальній роботі автори інфікували лабораторним штамом HHV-6 культури астроцитів, отриманих із тканини

мозку хворих на темпоральну медіанну епілепсію. Відзначено суттєве зменшення експресії глутаматного транспортера EAAT-2 в інфікованих клітинах, що корелювало з підвищенням експресії глікопротеїну HHV-6 gp116/54/64, ідентифікованого за допомогою методу імунофлуоресценції [28]. Нещодавно J. M. Li та співавтори в клінічному дослідженні виявили асоційовану з HHV-6 аномально підвищену експресію прозапального посередника нуклеарного фактора κB у гліальних клітинах темпоральних часток головного мозку при скроневій медіанній епілепсії [50]. S. Liimatainen та співавтори при дослідженні сироватки крові 86 хворих на рефрактерну темпоральну епілепсію встановили значне підвищення концентрації проепілептогенного прозапального цитокіну ІЛ-6, тоді як у здорових осіб ці зміни не зареєстровано в жодному випадку. Середня сироваткова концентрація ІЛ-6 у хворих на скроневу епілепсію була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів, які страждали на інші форми епілепсії [51].

Y. Kawamura та співавтори у контрольованому дослідженні продемонстрували, що наявність ДНК HHV-6 у тканині мозку асоційована з розвитком скроневому медіанному склерозу в пацієнтів з рефрактерною скроневою медіанною епілепсією. У вірус-позитивних осіб відзначено вірогідно більшу кількість моноцитарного хемотаксичного фактора 1 і кислотного фібрилярного протеїну, що свідчить про модульвальний вплив вірусу на експресію гену заражених гліальних клітин [44].

C. Huang та співавтори у нещодавно проведеному контрольованому дослідженні продемонстрували, що наявність аполіпропротеїну Е4 асоційована з вищим вірусним навантаженням ( $p = 0,031$ ) і більшою частотою епілептичних нападів ( $p = 0,005$ ) у пацієнтів зі скроневою медіанною епілепсією, в яких ідентифіковано HHV-6B у тканині мозку [35]. Як відомо, експресія аполіпропротеїну Е4 пов'язана зі зниженою стійкістю структур лімбічної системи до пошкодження і нині розглядається в контексті патогенезу хвороби Альцгеймера, яку деякі дослідники асоціюють з HSV-1-нейроінфекцією.

Y. Ishizaki та співавтори у генетичному дослідженні, проведеному у 249 хворих, які перенесли фебрильні судоми (зокрема зі скроневою медіанною епілепсією), і 225 здорових осіб, виявили наявність у пацієнтів дослідної групи вірогідно підвищену частоту алелей гена протизапального цитокіну ІЛ-10, які забезпечують нижчий рівень його продукції, ніж у контрольній групі ( $p = 0,014$  і  $0,013$  відповідно), що є основою генетичної схильності до реалізації надто активних запальних процесів у відповідь на інфекційні збудники та інші чинники [36] (рис. 1).

### Класифікація

Можна виділити спонтанний та постенцефалітичний скроневий медіанний склероз. Герпес-вірусний, паранеопластичний або ідіопатичний аутоімунний лімбічний енцефаліти можуть призводити до

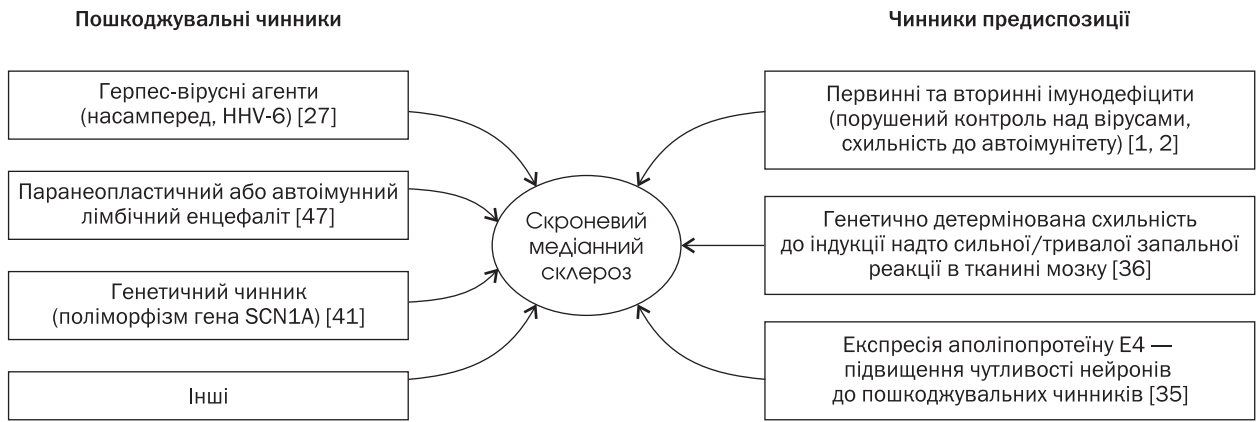


Рис. 1. Принципова схема розвитку скроневого медіанного склерозу в людей

формування серединного темпорального склерозу у фазу реконвалесценції (рис. 2). Якщо для спонтанного склерозу характерне повільне прогресування, початок клінічної маніфестації з когнітивних і вегетативних симптомів, то для постенцефалітичної нейродегенерації типовим є формування епілептичного синдрому вже в ранню фазу патологічного процесу.

Скроневий медіанний склероз може бути одно- і двобічним. У разі білатерального ураження зазвичай спостерігають певну асиметричність патологічного процесу. Однобічний склероз формується здебільшого після лімбічного енцефаліту з унілатерального боку, а двобічне ураження більш типове для спонтанного нейродегенеративного процесу. Можна виділити форми скроневого медіанного склерозу залежно від наявності або відсутності атрофії гіпокампів. Крім того, розрізняють тотальний і парціальний скроневий медіанний склероз. Для тотальної форми характерне ураження всіх основних структур — гіпокампів, парагіпокампальної звивини, мигдалеподібних тіл і острівців, тоді як для часткової форми — лише окремих ділянок лімбічної системи. Прикладом парціально-

го скроневого медіанного склерозу є ізольований склероз гіпокампів. I. Blümscke та співавтори повідомили про сегментарну форму склерозу гіпокампів, за якої вражався лише амоновий ріг, що призводило до генерації епілептичних пароксизмів [9]. Можна також виділити ступені тяжкості скроневого медіанного склерозу (тяжкий, середньої тяжкості і легкий), однак чітких критеріїв такої градації не запропоновано.

У 2013 р. International League Against Epilepsy виділила три типи склерозу гіпокампів — 1 (типовий), 2 і 3 (атипові) залежно від уражених зон (залучення зон CA1 та CA4; лише CA4; усіх зон CA1-CA4 відповідно) і характеру гліозу [88].

### Клінічні вияви

Фебрильні судоми можуть передувати розвитку скроневого медіанного склерозу і пов'язані з цим скроневої медіанної епілепсії у людей. Як показали W. H. Theodore та співавтори, пролонговані фебрильні судоми спричиняють розвиток тяжкого темпорального склерозу, ніж типові пароксизми [87].

Скроневий медіанний склероз призводить до прогресування змін особистості, що зумовлено по-

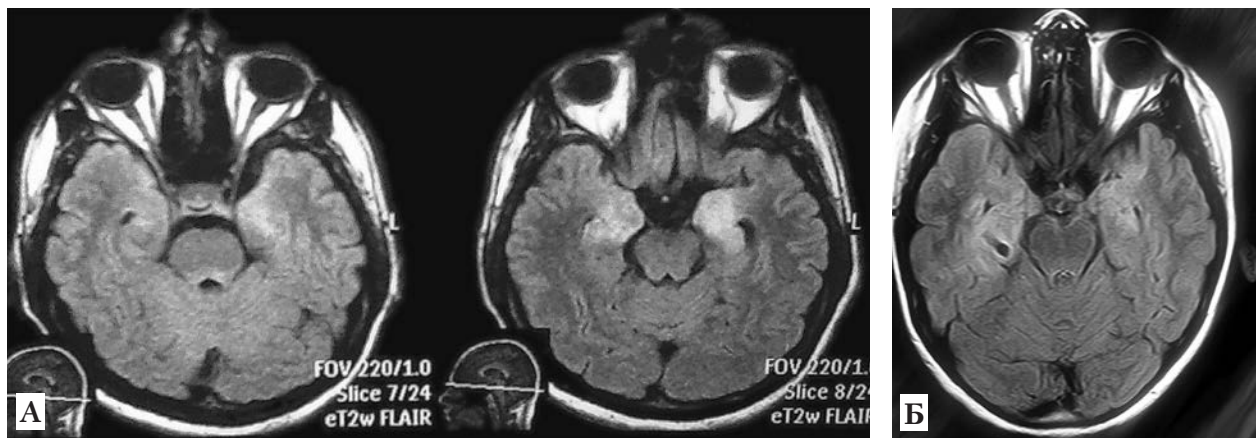


Рис. 2. Магнітно-резонансна картина білатерального лімбічного енцефаліту HHV-6-етіології (А) та постенцефалітичного двобічного асиметричного скроневого медіанного склерозу (Б). Власні спостереження

рушенням когнітивної та емоційної сфери і накопиченням психічних, епілептичних та вегетативних розладів. Як показали M. Cohn та співавтори, у разі такої нейродегенерації можуть спостерігатися тяжкі емоційні розлади та порушення функції соціальної інтерференції. Атрофія лівого гіпокампа відповідає за загальну дисфункцію соціальної адаптації, тоді як атрофія лівого переднього неокортексту зумовлює вияви патологічного сарказму [17].

P. C. Trevisol-Bittencourt і A. R. Troiano описали особистісний синдром при ураженні невідомої частки скроневої частки, який полягав у індукції гіпосексуальності, гіперрелігійності, зниження розуміння гумору і гіперфагії [90]. Глибока двобічна атрофія гіпокампів у разі тяжкого скроневого медіанного склерозу може призводити до розвитку синдрому Ключера–Бюсі, який включає гіперсексуальність, розлади емоційної поведінки, зокрема ексгібіціонізм, а також гіпероралізм та візуальну агнозію [7].

За даними D. San-Juan та співавторів, при гіпокампальному склерозі відзначалися велика депресія (у 50% випадків), психотичні епізоди (у 16%), ознаки деменції (у 8%) [75]. R. K. Singh та співавтори повідомили про комплексні візуальні й слухові галюцинації, а також про зміну півкульної домінантності при скронево-медіанному склерозі у дитини [80]. G. N. de Oliveira та співавтори у дослідженні за участю 73 пацієнтів виявили ознаки порушення настрою в 49,3% випадків, депресії — у 27,4%, біполярного розладу — у 9,6%, тривожності — у 42,5% (зокрема генералізованого тривожного розладу — у 21,9%), обсессивно-компульсивного розладу — в 11,0%, психотичних епізодів — у 5,5% випадків. Психічні порушення найчастіше траплялися при лівобічному скронево-медіанному склерозі [19]. L. Gayubo Moreo та співавтори повідомили про психотичну депресію при скронево-медіанному склерозі, яку описали раніше в контексті хронічної герпес-вірусної нейроінфекції [29]. A. Quiske та співавтори у контрольованому випробуванні із застосуванням мультиваріантного аналізу довели, що депресія у пацієнтів з темпоральною медіанною епілепсією пов'язана саме зі скронево-медіанним склерозом, а не є реакцією пацієнта на захворювання або впливом препаратів. Вияви депресії найчастіше розвиваються при лівобічному ураженні [73]. D. C. Taylor та співавтори у дослідженні за участю 255 пацієнтів виявили зв'язок скронево-медіанного склерозу із шизофреноподібними виявами, особливо — у шульгів [86].

Якщо у чоловіків найчастіше відзначають вияви агресивності та експлозивні психотичні напади, то у жінок — істериформну симптоматику, безпосередньо зумовлену склеротичним ураженням мигдалеподібних тіл. Так, S. R. Venbadis та співавтори описали серію випадків психогенних демонстративних неепілептичних нападів, які імітували вияви скронево-медіанної епілепсії, у пацієнтів із цією нейро-

дегенерацією [8]. Натомість L. T. van Elst та співавтори у контрольованому випробуванні виявили тісну асоціацію афективної агресивності з атрофією мигдалеподібних тіл і церебральних структур, які їх оточують, у пацієнтів зі скронево-медіанним склерозом. Наявність нападів агресивності зазвичай поєднувалася з лівобічним ураженням, двобічними змінами на електроенцефалограмі (ЕЕГ) і магнітно-резонансній томограмі, низьким коефіцієнтом інтелекту, депресією і тривожністю [94].

Спектр розладів когнітивної сфери широкий — від мінімальної пізнавальної дисфункції до деменції. Вважають, що скронево-медіанний склероз є причиною щонайменше 16% випадків деменції у людей. D. Pascagnella та співавтори у секційному перехресному дослідженні переконливо продемонстрували, що порушення пам'яті не пов'язані з частотою і тяжкістю епілептичних нападів у пацієнтів зі скронево-медіанною епілепсією, а є безпосереднім незалежним виявом скронево-медіанного склерозу [71]. За даними L. H. Castro та співавторів, вибіркоче порушення вербальної пам'яті відзначається в 25,6% випадків при ураженні лівого гіпокампа, невербальної пам'яті — в 26,2% випадків у разі залучення правої гіпокампальної ділянки у пацієнтів з епілепсією, асоційованою зі скронево-медіанним склерозом. Глобальне ураження функції пам'яті зафіксоване лише в 13,8% випадків [13]. Натомість S. Oddo та співавтори установили порушення пам'яті щонайменше у 66% випадків у групі із 71 пацієнта зі скронево-медіанним склерозом. У 21 особи виявлено розлади вербальної пам'яті, у 17 — візуальної, у 8 — поєднане порушення. Виявлено кореляцію між МР-даними і глибиною когнітивних розладів. Мова виявилася порушеною в 46%, а виконавчі функції — у 25% випадків [68]. A. R. Giovagnoli та співавтори в іншому контрольованому дослідженні за участю 131 пацієнта встановили зв'язок скронево-медіанного склерозу з порушенням пам'яті і здатністю до навчання [30]. В. P. Hermann та співавтори у контрольованому випробуванні за участю 107 пацієнтів виявили асоціацію скронево-медіанного склерозу зі зниженням інтелегентності, рівня академічних знань, порушенням мови і візуальної пізнавальної діяльності [34]. У разі постенцефалітичного темпорального серединного склерозу описані грубіші когнітивні розлади, зокрема випадки антеро- і ретроградної амнезії, які часто спостерігають після травм мозку. Відомі також клінічні феномени, які нагадують транзиторну глобальну амнезію, особливо після перенесеного енцефаліту, спричиненого вірусом простого герпесу 1 типу [54].

Розлади семантичної сфери досить типові для скронево-медіанного склерозу, однак їх діагностують рідко. За даними P. Rzezak та співавторів, при скронево-медіанному склерозі відзначають порушення негайної і відтермінованої епізодичної пам'яті, візуальної епізодичної пам'яті, утруднення

вербального та візуального навчання, погіршення результатів тестування на семантичні навички, називання предметів, визначення слів і повторення речень [74]. С. S. Messas та співавтори у спеціально спланованому контрольованому дослідженні виявили порушення семантичної пам'яті у пацієнтів зі скроневим медіанним склерозом, насамперед щодо визначення слів і називання об'єктів [56].

Скронева медіанна епілепсія із переважанням простих і складних парціальних епілептичних припадків над генералізованими — типовий вияв у пацієнтів зі скроневим медіанним склерозом, який зазвичай формується на пізній стадії, у міру прогресування патологічного процесу. Однак відомі випадки скроневої медіанної епілепсії без склерозу серединних темпоральних структур [16]. Зазвичай відзначають сенсорні, рухові, сенсомоторні, психічні та вегетативні епілептичні напади із затьмаренням свідомості і без нього, глибина якого широко варіює — від легкої дереалізації і деперсоналізації до трансу та делірію. Р. Purrala та співавтори повідомили про тяжкий психоз як вияв скроневого медіанного склерозу в пацієнта, котрий раніше страждав на темпоральну медіанну епілепсію [72]. S. M. Mirsattari та співавтори описали 6 випадків психічних епілептичних нападів, які спочатку розцінили як прояви психічної патології. В трьох із них епілептичний пароксизм мав перебіг панічної атаки, ще у двох — психозу, в одному — фенотипу шизофренії [58]. G. H. Dove та співавтори доповіли про піломоторні епілептичні напади з феноменом гусячої шкіри при скроневому медіанному склерозі [22]. L. A. Suemitsu та співавтори у перекресному секційному тривалому дослідженні за допомогою T2-релаксометрії виявили тісний зв'язок між дебютом епілептичного синдрому і глибиною склерозу гіпокампів у пацієнтів із сімейною скроневою медіанною епілепсією. У багатьох роди-

чів хворих з епілепсією відзначено початкові прояви склерозу, які на момент обстеження не призводили до генерації епілептичних нападів [84].

J. C. Nunes та співавтори у дослідженні за участю 100 пацієнтів зі скроневим медіанним склерозом та пов'язаним з цим епілептичним синдромом установили тісний зв'язок цієї нейродегенерації з рецидивним іпсилатеральним цефалгічним синдромом. У 51,9% випадків цефалгія за фенотипом відповідала критеріям мігрені і лише в 39,1% — головному болю напруження. Напади цефалгій були частими, тяжкими і зі схильністю до латералізації [67].

Вегетативні розлади, пов'язані зі скроневим медіанним склерозом, можуть бути перманентними або пароксизмальними, сегментарними або генералізованими. Тахікардія іноді є раннім проявом епілептичного нападу при скроневої медіанній епілепсії, особливо при правобічному ураженні лімбічної системи, як установили K. Kato та співавтори у спеціально спланованому дослідженні [42]. M. Sazgar та співавтори описали серію панічних атак, зумовлених скроневим медіанним склерозом, які спочатку помилково інтерпретували як епілептичні напади [76]. При вегетативних кризах відзначено відчуття страху, ажитації й приченості, гіпервентиляцію, серцебиття, підвищення артеріального тиску, потовиділення, тремтіння м'язів, парестезії, що мігрують. Панічні атаки найчастіше формуються при правобічному склерозі. Ураження домінантного острівця зумовлює формування так званих симпатоадреналових кризів, а недомінантного — вагоінсулярних, однак найчастіше при скроневому медіанному склерозі уражаються обидві інсулярні зони, тому реєструють змішані вегетативні напади. Ми спостерігали пацієнтку зі скроневим медіанним склерозом, у якої були напади нестримного блювання.

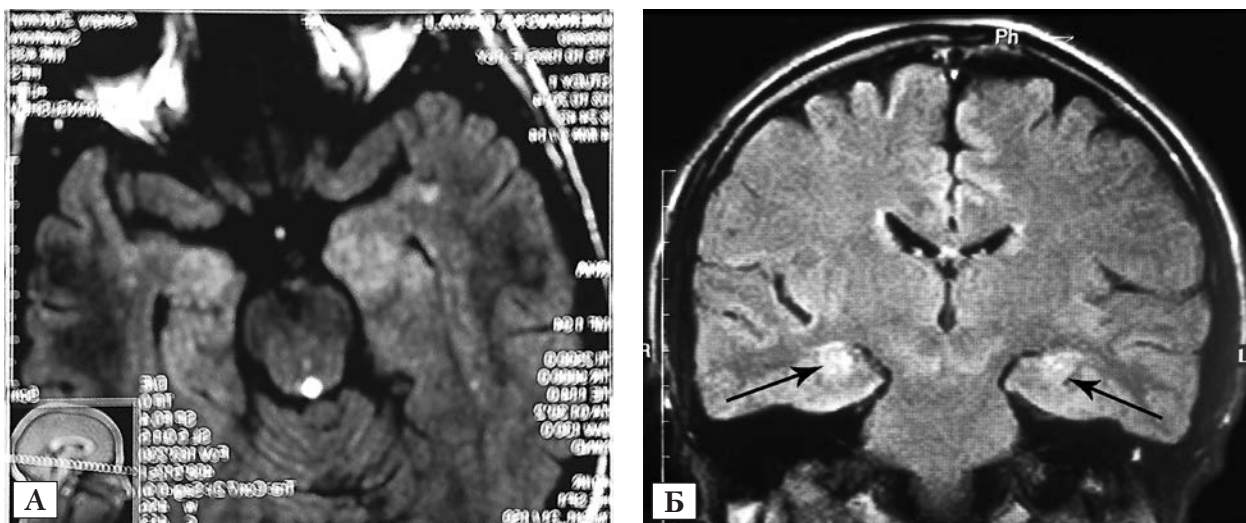


Рис. 3. Магнітно-резонансна картина склерозу гіпокампів у горизонтальній (А) і коронарній (Б; позначено стрілками) проекції у різних пацієнтів. Власні спостереження

А. Jacob та співавтори у контрольованому дослідженні встановили зв'язок контралатерального емоційного лицьового парезу і скроневого медіанного склерозу в людей [37].

### Діагностика

Білатеральна гіперінтенсивність у ділянці гіпокампів, мигдалеподібних тіл, парагіпокампальної звивини та острівців, виявлена при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку в T2-зваженому режимі і режимі FLAIR, — основна інструментальна ознака для підтвердження клінічного діагнозу скроневого медіанного склерозу в людей [26] (рис. 3—5). Цей феномен візуалізують МР-томографи з магнітною індукцією понад 1,5 Тл (оптимально — 3 Тл [63]). S. G. Mueller та співавтори вказують на додаткові можливості щодо візуалізації зон атрофії гіпокампів при скронево-медіанному склерозі у разі застосування томографа з магнітною індукцією 4 Тл [62]. Як зазначають S. M. Mirsattari та співавтори, конвенційна комп'ютерна томографія (КТ) неінформативна при діагностиці скроневого медіанного склерозу [58].

Атрофія скроневої медіанної структури є необлігатним, однак характерним виявом темпорального медіанного склерозу. Воксельна морфометрія допомагає ідентифікувати атрофію гіпокампів і визначити її тяжкість [16]. За даними контрольованого дослідження, проведеного N. F. Moran та співавторами, зменшення об'єму різних середніх структур скроневої частки, уражених склерозом, відзначено на 8,3—18,4% частіше, ніж у контрольній групі [60]. Ручна сегментація і волюметрія гіпокампів за допомогою спеціальних програм МР-томографів з магнітною індукцією 3 Тл можуть бути інформативним діагностичним інструментальним тестом для оцінки глибини атрофії гіпокампа при гіпокампальному склерозі та прогнозування при скронево-медіанній епілепсії. Для правильної оцінки слід враховувати етнічні особливості. А. N. Mohandas та співавтори, проаналізувавши томограми 200 здорових індійських пацієнтів, установили, що середній об'єм гіпокампів дорівнює 2,411 м<sup>3</sup> з девіацією 0,299, що менше, ніж у західній популяції. Правий гіпокамп виявився дещо більшим, ніж лівий (2,424 і 2,398 см<sup>3</sup> відповідно), причому об'єм гіпокампа був більшим у чоловіків порівняно з жінками [59]. За даними гістологічного дослідження D. King та співавторів, атрофію гіпокампів при скронево-медіанному склерозі діагностують при зменшенні об'єму задньої ділянки гіпокампа довжиною 2,5 см на 2 SD від нижньої межі норми [46].

Дифузійно-зважені МР-знімки та режим гіпокампальної T2-релаксометрії допомагають правильно оцінити набряк і залучення лімбічної білої речовини мозку при скронево-медіанному склерозі [4]. Як показали M. R. Nazem-Zadeh та співавтори, при проведенні МРТ головного мозку в дифу-

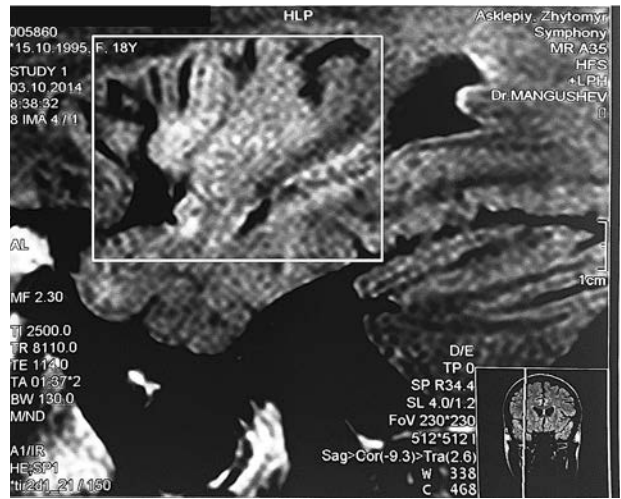


Рис. 4. Магнітно-резонансна картина склерозу гіпокампа у сагітальній проекції. Власне спостереження

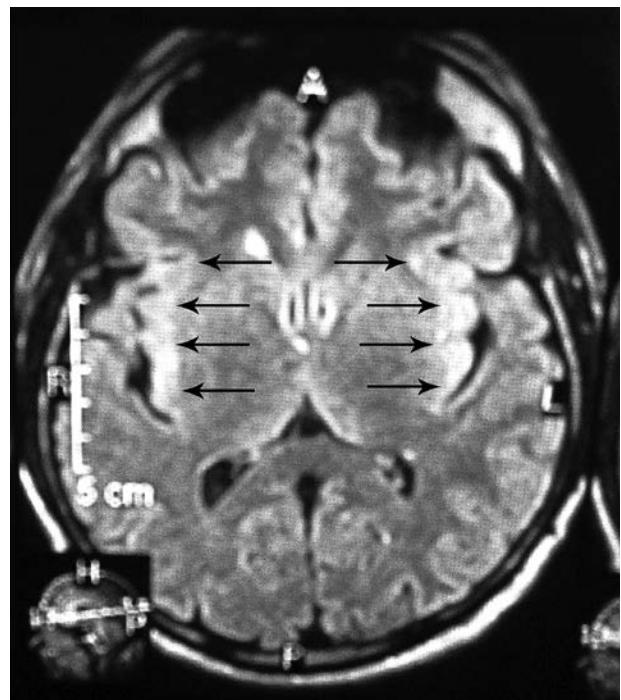


Рис. 5. Магнітно-резонансна картина склерозу острівців при панічних атаках (позначено стрілками). Власне спостереження

зійно-зваженому режимі за наявності склерозу гіпокампів відзначається підвищення об'єму основної дифузності в іпсилатеральному гіпокампі і редукція функціональної анізотропії в задньонижньому субрегіоні іпсилатеральної поясної звивини та нижки склепіння [65].

Функціональна МРТ з інтрапроцедурною електроенцефалографією в 64 відведеннях дає змогу виявити відмінності в зонах ураження при скронево-медіанній епілепсії залежно від наявності або відсутності скроневого медіанного склерозу. Залучення іпсилатеральної передньої скроневої кори і

острівця було спільною ознакою, тоді як у разі склерозу відзначено додаткове ураження контралатерального гіпокампа і передньої поясної звивини, а у випадках без склерозу — іпсилатеральної фронтальної кори [16]. Частота іктальних епілептиформних змін на ЕЕГ тісно корелює з тяжкістю склерозу та атрофії гіпокампів при скроневому медіанному склерозі, як це продемонстрували у контрольованому дослідженні D. G. Vossler та співавтори [97].

На жаль, у деяких випадках МРТ у конвенційних режимах не дає змоги візуалізувати ураження темпоральних медіанних структур при скроневій медіанній епілепсії, що свідчить про необхідність використання функціональної нейровізуалізації. R. P. Carne та співавтори описали серію випадків МРТ-негативного і позитивного при проведенні позитронної емісійної томографії (ПЕТ) скроневому медіанному склерозу, який зумовлював генерацію епілептичних нападів [12]. Як повідомляють R. K. Singh та співавтори, ПЕТ з фтордезоксиглюкозою виявляє гіпометаболізм у серединних темпоральних структурах, уражених склерозом, тоді як однофотонна емісійна КТ — гіперперфузію в передньоскроневій ділянці [80]. Феномен гіпометаболізму в нижніх і середніх медіанних відділах скроневих часток, установлений при проведенні ПЕТ, і пов'язаний з ним гіпометаболізм у структу-

рах лобних часток при темпоральному медіанному склерозі у людей вперше виявили у контрольованому дослідженні P. S. Duarte та співавтори [23]. За допомогою протонної МР-спектроскопії встановили зниження індексу NAA/Cho у зоні скроневого медіанного склерозу [79].

ЕЕГ дає змогу зареєструвати епілептиформу активності при скроневій медіанній епілепсії, асоційованій з темпоральним серединним склерозом (рис. 6, 7).

При гіпокампальному склерозі описані періодичні латералізовані епілептиформні розряди, характерні для скроневого часткового герпес-вірусного енцефаліту [75]. При інтерпретації ЕЕГ слід урахувувати, що при скроневому медіанному склерозі часто трапляється помилкова латералізація вогнища епілептичної активності [65]. У разі скроневому медіанного склерозу ЕЕГ при виконанні завдань на робочу пам'ять демонструє появу  $\alpha$ - і  $\theta$ -осциляцій у тім'яній і лобній частці, що свідчить про реорганізацію конгнітивної сфери [70]. Як показали N. G. Sirin та співавтори, початок нападу із синхронних  $\alpha$ - і  $\theta$ -хвиль дає змогу точно встановити локалізацію епілептичного вогнища і є запорукою успішного нейрохірургічного втручання, тоді як феномени латералізації та бітемпоральної асинхронізації часто є причиною помилкового визначення локусу епілептичного вогнища та низької ефектив-

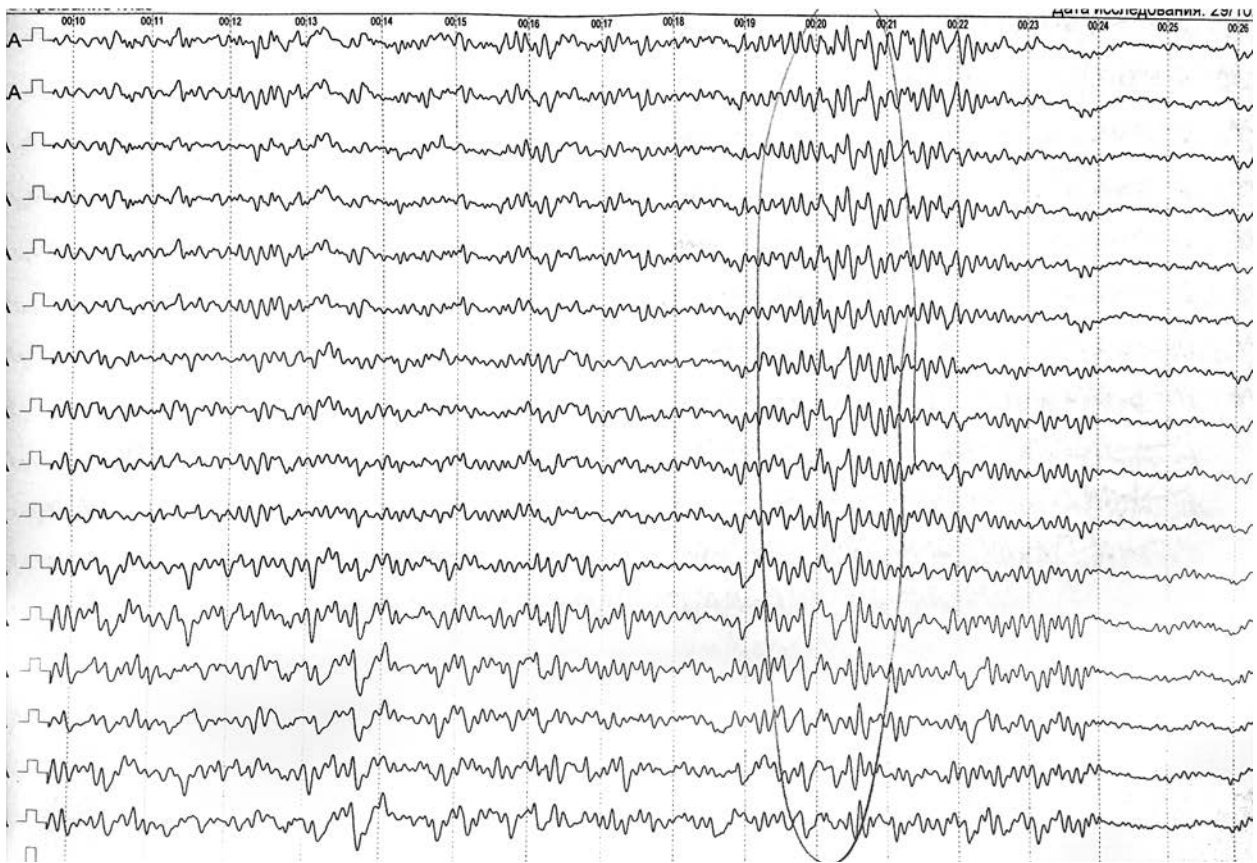


Рис. 6. Епілептиформна активність на ЕЕГ у пацієнтки зі скроневим медіанним склерозом (обведено; власне спостереження; рис. 3А, 4)

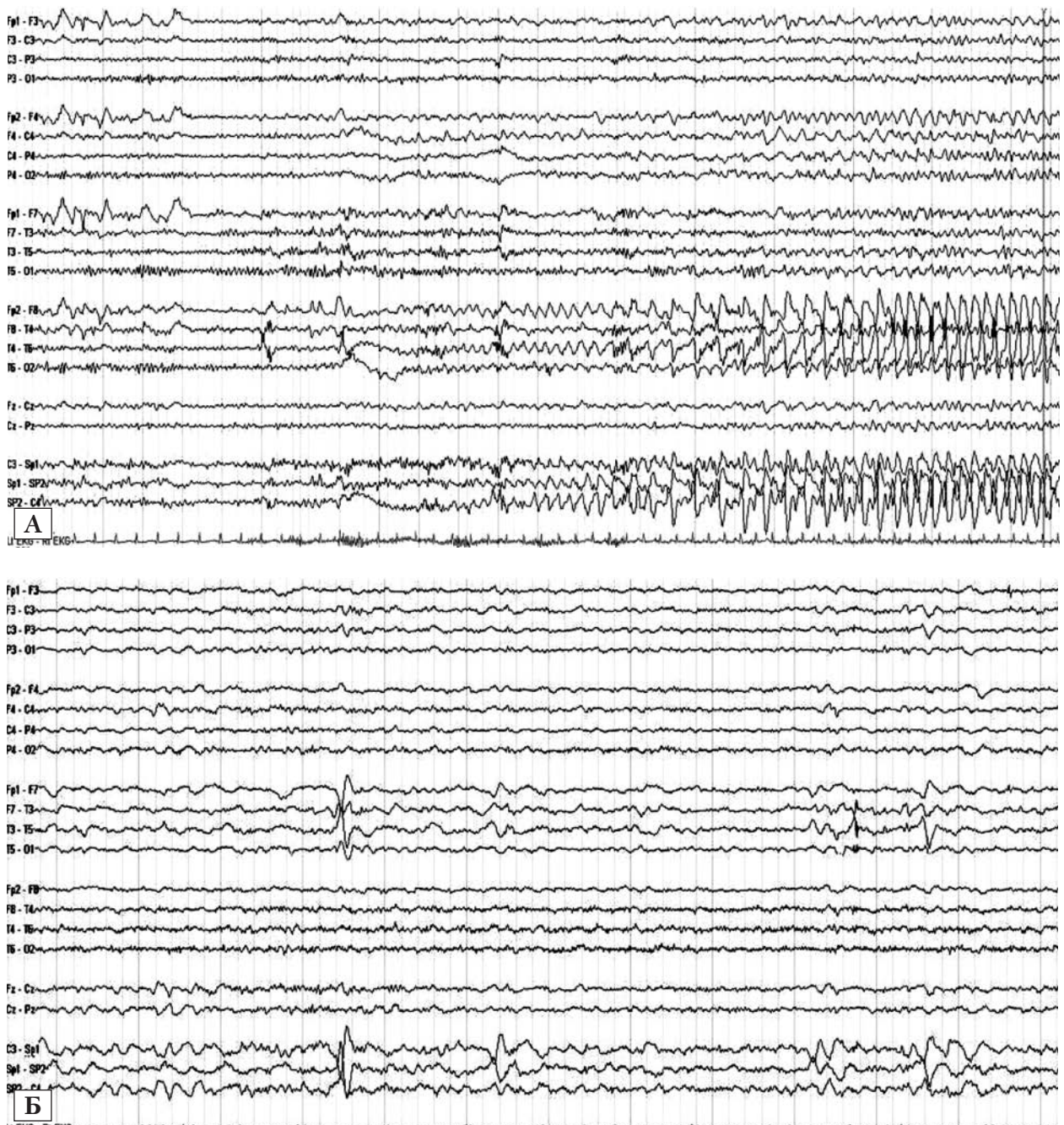


Рис. 7. Зміни EEG при скроневої медіанній епілепсії (за Marouchehr Javidan, 2012): іктальні (А); інтеріктальні (Б)

ності операції [81]. Деяким пацієнтам визначити епілептиформну активність дає змогу лише відео-EEG-телеметрія [58].

Патоморфологічні дослідження демонструють специфічний патерн зниження нейрональної щільності з картиною «кінців пелюсток» (endfolium pattern) та феноменом проростання «замшілих» волокон (mossy fibers sprouting), при якому гранульозні клітини формують два типи синапсів: з клітинами-корзинами, які є інгібіторними інтернейронами, та дендритами гранульози або пірамідних нейронів, що є збуджувальними клітинами [78]. За даними патоморфологічного дослідження I. Blümcke та співавторів, більшість пірамідних і мультиполяр-

них нейронів у зоні склерозу мають інтенсивні розгалуження дендритів і періодичні зони вузлового набряку дендритичних валів. Електронна мікроскопія підтверджує порушення морфології нейронів з акумуляцією філаментів цитоскелета та збільшенням кількості мітохондрій [9].

Контрольоване клінічне дослідження з діагностики герпес-вірусних нейроінфекцій при скронево-медіанному склерозі виявило переважну асоціацію цієї нейродегенерації з вірусами герпесу 6 і 7 типів, а також вірусом простого герпесу 1 типу. Рідше відзначали інфекцію, спричинену вірусом Епштейна—Барр та цитомегаловірусом. Продемонстровано, що для коректної верифікації діагно-

зу слід застосовувати не лише ПЛР ліквору, а й величину індексу сироваткових і лікворних специфічних імуноглобулінів G до вірусних агентів [45].

Оскільки в багатьох випадках причиною скроневого медіанного склерозу є опортуністична герпес-вірусна інфекція, такі пацієнти часто є імунокомпрометованими. Спеціально сплановані імунологічні дослідження виявили, що первинні імунодефіцити трапляються в 27% випадків [1], а вторинна імунна супресія, зумовлена епілептичними нападами, впливом вірусних агентів та антиконвульсантів, — у решті випадків [2]. Тому оцінка імунного статусу є важливим компонентом діагностичного пошуку в таких випадках. S. Bauer та співавтори, вивчаючи постіктальні зміни імунної системи при скроневій медіанній епілепсії, асоційованій зі скроневим медіанним склерозом, установили вірогідне збільшення кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, природних кілерів та епінефрину і зменшення рівня Т-лімфоцитів у сироватці крові одразу після нападу. Ці зміни зберігалися близько 24 год. Застосування вальпроєвої кислоти поглиблювало дефіцит Т-клітин після нападу, тоді як леветирацетам сприяв невеликому збільшенню кількості природних кілерних Т-лімфоцитів [6]. Концентрацію фактора некрозу пухлини  $\alpha$  у сироватці крові запропоновано як біомаркер тяжкості стану і прогнозування при вірус-індукованій скроневій медіанній епілепсії, асоційованій з темпоральним медіанним склерозом [52].

#### Диференційна діагностика

J. Sureka і R. K. Jakkani проаналізували причини феномену темпоральної білатеральної гіперінтенсивності в 65 випадках, виявивши енцефаліт, спричинений вірусом герпесу 1 типу, природжену цитомегаловірусну інфекцію, сімейну скроневу медіанну епілепсію, хворобу Альцгеймера, фронтотемпоральну деменцію, міотонічну дистрофію 1 типу, гліоматоз мозку, мітохондріальну енцефалопатію, хворобу Вільсона, епізоди лактат-ацидозу і гіперамоніємії, мегаленцефалітичну енцефалопатію із субкортикальними цистами, паранеопластичні лімбічні енцефаліти, а також автосомно-домінантну артеріопатію із субкортикальними інфарктами і лейкодистрофією [85].

J. González de la Aleja Tejera та співавтори провели аналіз етіологічних чинників скроневої медіанної епілепсії у 61 дитини. Виділено три групи випадків. До першої групи (симптоматична епілепсія) віднесено нейроінфекції, пухлини мозку, мальформації (40,98%), до другої (ідіопатична) — скроневий медіанний склероз неуточненого походження (27,86%), до третьої (криптогенна епілепсія) — випадки виникнення комплексних фебрильних судом [31]. Мікродисгенезія структур мозку в ділянці скроневих часток може бути причиною скроневої медіанної епілепсії, як продемонстрували B. S. Kasper та співавтори [40], однак наявність

таких порушень не виключає наявність інших етіологічних чинників нейродегенерації, зокрема вірусну інфекцію.

При скроневій медіанній епілепсії, не асоційованій з темпоральним серединним склерозом, іноді спостерігають гіпертрофію або гіперплазію структур лімбічної системи, наприклад, збільшення мигдалеподібних тіл, причому в такому випадку може знадобитися амігдалотомія або амігдалектомія [57]. Розрізняють три форми сімейної скроневої епілепсії — сімейна латеральна скронева епілепсія, скронева медіанна скронева епілепсія зі скроневим медіанним склерозом і скронева медіанна епілепсія без скроневого медіанного склерозу [15]. Встановлено, що латеральна скронева епілепсія зумовлена мутаціями в багатому на лейцин, інактивованому гліомою гені 1 у локусі 10q22-q24 10-ї хромосоми. L. Chahine та співавтори виявили, що при сімейній скроневій медіанній епілепсії без склерозу гіпокампів відзначається ураження регіону 13cM локусу 3q25-q26 3-ї хромосоми. Спостерігається автосомно-домінантне спадкування з неповною пенетрантністю. Можуть відзначатися фебрильні судоми [15].

#### Лікування

Немає терапевтичних стратегій, які б забезпечили відновлення втрачених нейронів у зоні скроневого медіанного склерозу. Тому лікувальні алгоритми спрямовані насамперед на зупинку прогресування нейродегенеративного процесу шляхом усунення причини ураження мозку. З огляду на це принципово важливим є якомога раннє виявлення скроневого медіанного склерозу, коли у пацієнта спостерігають мінімальні клінічні вияви.

Антиепілептичні препарати демонструють низьку ефективність щодо купірування епілептичних нападів у пацієнтів зі скроневою медіанною епілепсією, асоційованою з темпоральним серединним склерозом. Тому часто трапляються випадки рефрактерної епілепсії. L. V. Mar'enko в нещодавно проведеному дослідженні змін чутливості до антиконвульсантів за різних форм епілепсії встановив негативний терапевтичний патоморфоз щодо серединного темпорального склерозу [53]. Осполот (сультім) може мати певні переваги перед рутинно застосовуваними протиепілептичними препаратами, оскільки краще пригнічує епілептиформну активність, яка походить із зон темпорального медіанного склерозу. Дані експериментальних досліджень свідчать про здатність ламотриджину пригнічувати репродуктивну активність вірусу герпесу 6 типу *in vitro* [64]. За даними контрольованого дослідження M. A. Kauffman та співавторів, поліморфізм гена SLC6A4 серотонінового транспортера є предиктором рефрактерності до протиепілептичних препаратів при скроневій медіанній епілепсії, асоційованій зі скроневим медіанним склерозом (відносний ризик 3,88; 95% довірчий інтервал

1,40—10,7;  $p = 0,006$ ) [43]. Н. Jokeit та співавтори у контрольованому дослідженні показали, що карбамазепін пригнічує індуковану пам'яттю активацію нейронів скроневої частки у пацієнтів із середнім темпоральним склерозом і пов'язаним з ним епілептичним синдромом, що робить небажаним застосування цього антиконвульсанта у пацієнтів з вираженими когнітивними порушеннями [38]. Відомо також, що вальпроати спричиняють виразнішу імуносупресію при скроневої медіанній епілепсії порівняно з левітирацетамом [6].

У разі вірус-індукованих форм склерозу слід призначати противірусну терапію, а при аутоімунних лімбічних енцефалітах — плазмаферез і внутрішньовенно імуноглобулін. М. Е. Conford і G. F. Massormick показали, що додавання ацикловіру до схеми протисудомної терапії сприяло значному регресу симптомів скроневої медіанної епілепсії, асоційованої з темпоральним середнім склерозом герпес-вірусного походження. Автори зазначають, що за умови раннього встановлення правильного діагнозу можна було б уникнути виконання важкого хірургічного втручання та усунути епілептичний синдром консервативним шляхом [18]. Нещодавно проведене контрольоване клінічне випробування продемонструвало пригнічення реактивованої герпесвірусної інфекції в 68% випадків та зниження частоти та/або тяжкості епілептичних пароксизмів — у 71% випадків при скроневої медіанній епілепсії, асоційованій з тем-

поральним середнім склерозом, після курсу терапії із застосуванням валацикловіру та рекомбінантного  $\alpha 2b$ -інтерферону [3].

У разі тяжкої рефрактерної епілепсії проводять нейрохірургічні втручання, зокрема гіпокампульну трансекцію, гіпокампектомію, гіпокампамідалектомію, темпоральну резекцію і лобектомію. Противірусне лікування призначають також під час доопераційної підготовки, оскільки існують непоодинокі повідомлення про реактивацію герпес-вірусів з індуцією енцефаліту після нейрохірургічних втручань з приводу скроневої епілепсії [10, 91, 96]. Одним із побічних ефектів нейрохірургічних втручань є післяопераційний когнітивний дефіцит. Н. Kuniti та співавтори у спеціально спланованому дослідженні показали, що нормальна пов'язана з пам'яттю висока  $\gamma$ -активність у проміжок від 500 до 600 мс після стимулу частотою 60—120 Гц суттєво знижується після хірургічного втручання з домінуючого боку і майже не змінюється після операції на контралатеральному боці [48]. J. Zentner та співавтори установили в контрольованому дослідженні, що відсутність ознак склерозу мигдалеподібних тіл є предиктором глибокого порушення функції пам'яті у пацієнтів зі скроне-вим медіанним склерозом після проведення гіпокампомідалектомії з приводу рефрактерного епілептичного синдрому, що свідчить про необхідність ретельного визначення обсягу нейрохірургічного втручання [99].

## Література

1. Казмірчук В. С., Мальцев Д. В. Діагностика первинних імунodefіцитів у хворих з верифікованою герпесвірусною нейроінфекцією, ускладненою судомним синдромом // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 4. — С. 42—59.
2. Мальцев Д. В. Діагностика вторинних імунodefіцитів у хворих на герпесвірусну нейроінфекцію, ускладнену епілептичним синдромом // Імунол. та алергол. — 2010. — № 2. — С. 76—90.
3. Мальцев Д. В., Казмірчук В. С. Ефективність противірусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневою епілепсією // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 4 (42). — С. 21—28.
4. Alexander R. P., Concha L., Snyder T. J. et al. Correlations between limbic white matter and cognitive function in temporal-lobe epilepsy, preliminary findings // Front. Aging Neurosci. — 2014. — Vol. 6. — P. 142.
5. Argañaraz G. A., Konno A. C., Perosa S. R. et al. The renin-angiotensin system is upregulated in the cortex and hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy related to mesial temporal sclerosis // Epilepsia. — 2008. — Vol. 49 (8). — P. 1348—1357.
6. Bauer S., Köller M., Cepok S. et al. NK and CD4<sup>+</sup> T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy // Exp. Neurol. — 2008. — Vol. 211 (2). — P. 370—377.
7. Begun H., Nayek K., Khunttdar B. K. Kluver-Bucy syndrome — a rare complication of herpes simplex encephalitis // J. Indian. Med. Assoc. — 2006. — Vol. 104 (11). — P. 637—638.
8. Benbadis S. R., Tatum W. O. 4th, Murtagh F. R., Vale F. L. MRI evidence of mesial temporal sclerosis in patients with psychogenic nonepileptic seizures // Neurology. — 2000. — Vol. 55 (7). — P. 1061—1062.
9. Blümcke I., Zschratte W., Schewe J. C. et al. Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis // J. Comp. Neurol. — 1999. — Vol. 414 (4). — P. 437—453.
10. Bourgeois M., Vinikoff L., Lellouch-Tubiana A., Sainte-Rose C. Reactivation of herpes virus after surgery for epilepsy in a pediatric patient with mesial temporal sclerosis: case report // Neurosurgery. — 1999. — Vol. 44 (3). — P. 633—655.
11. Brázdil M., Marecek R., Fojtíková D. et al. Correlation study of optimized voxel-based morphometry and (1)H MRS in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis // Hum. Brain. Mapp. — 2009. — Vol. 30 (4). — P. 1226—1235.
12. Carne R. P., O'Brien T. J., Kilpatrick C. J. et al. 'MRI-negative PET-positive' temporal lobe epilepsy (TLE) and mesial TLE differ with quantitative MRI and PET: a case control study // BMC Neurol. — 2007. — Vol. 7. — P. 16.
13. Castro L. H., Silva L. C., Adda C. C. et al. Low prevalence but high specificity of material-specific memory impairment in epilepsy associated with hippocampal sclerosis // Epilepsia. — 2013. — Vol. 54 (10). — P. 1735—1742.
14. Cendes F., Sakamoto A. C., Spreafico R. et al. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis // Acta Neuropathol. — 2014. — Vol. 128 (1). — P. 21—37.
15. Chahine L., Abou-Khalil B., Siren A. et al. A new locus for familial temporal lobe epilepsy on chromosome 3q // Epilepsy Res. — 2013. — Vol. 106 (3). — P. 338—344.

16. Coan A. C., Campos B. M., Beltramini G. C. et al. Distinct functional and structural MRI abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis // *Epilepsia*. — 2014. — Vol. 55 (8). — P. 1187—1196.
17. Cohn M., St-Laurent M., Barnett A., McAndrews M. P. Social inference deficits in temporal lobe epilepsy and lobectomy: risk factors and neural substrates // *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* — 2014. Jul 25. [Epub ahead of print].
18. Cornford M. E., McCormick G. F. Adult-onset temporal lobe epilepsy associated with smoldering herpes simplex 2 infection // *Neurology*. — 1997. — Vol. 48 (2). — P. 425—430.
19. De Oliveira G. N., Kummer A., Salgado J. V. et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil // *Seizure*. — 2010. — Vol. 19 (8). — P. 479—484.
20. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A. et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections // *Neurology*. — 2003. — Vol. 61 (10). — P. 1405—1411.
21. Doucet G. E., Sharan A., Pustina D. et al. Early and late age of seizure onset have a differential impact on brain resting-state organization in temporal lobe epilepsy // *Brain. Topogr.* — 2014. Jun 1. [Epub ahead of print].
22. Dove G. H., Buchhalter J. R., Cascino G. D. Acute repetitive pilomotor seizures (goose bumps) in a patient with right mesial temporal sclerosis // *Clin. Neurophysiol.* — 2004. — Vol. 115 (11). — P. 2511—2513.
23. Duarte P. S., Zhuang H., King D., Alavi A. Brain hypometabolism in patients with mesial-temporal sclerosis demonstrated by FDG-PET // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2000. — Vol. 58 (3B). — P. 869—876.
24. Eeg-Olofsson O., Bergström T., Andermann F. et al. Herpesviral DNA in brain tissue from patients with temporal lobe epilepsy // *Acta Neurol. Scand.* — 2004. — Vol. 109 (3). — P. 169—174.
25. Esposito L., Drexler J. F., Braganza O. et al. Large-scale analysis of viral nucleic acid spectrum in temporal lobe epilepsy biopsies // *Epilepsia*. — 2015. — Vol. 56 (2). — P. 234—243.
26. Focke N. K., Yogarajah M., Symms M. R. et al. Automated MR image classification in temporal lobe epilepsy // *Neuroimage*. — 2012. — Vol. 59 (1). — P. 356—362.
27. Fotheringham J., Akhyani N., Vortmeyer A. et al. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 195 (3). — P. 450—454.
28. Fotheringham J., Williams E. L., Akhyani N., Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2008. — Vol. 3 (2). — P. 105—116.
29. Gayubo Moreo L., Martínez Pastor C. J., García Recio A. Mesial temporal sclerosis and psychiatric symptoms: a case report // *Int. J. Psychiatry Med.* — 2004. — Vol. 34 (3). — P. 271—275.
30. Giovagnoli A. R., Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion // *Epilepsia*. — 1999. — Vol. 40 (7). — P. 904—911.
31. González de la Aleja Tejera J., Sepúlveda Sánchez J. M., Simón de las Heras R. Temporal lobe epilepsy. Aetiological classification in 61 paediatric patients // *An. Pediatr. (Barc.)*. — 2008. — Vol. 69 (3). — P. 227—231.
32. Hamamoto K., Oriuchi N., Kanazawa T. et al. Mesial temporal sclerosis associated with methotrexate-induced leukoencephalopathy // *Pediatr. Neurol.* — 2009. — Vol. 40 (4). — P. 306—309.
33. Harberts E., Yao K., Wohler J. E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2011. — Vol. 108 (33). — P. 13734—13739.
34. Hermann B. P., Seidenberg M., Schoenfeld J., Davies K. et al. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy // *Arch. Neurol.* — 1997. — Vol. 54 (4). — P. 369—376.
35. Huang C., Yan B., Lei D. et al. Apolipoprotein 4 may increase viral load and seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy patients with positive human herpes virus 6B // *Neurosci Lett.* — 2015. — Vol. 593. — P. 29—34.
36. Ishizaki Y., Kira R., Fukuda M. et al. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies // *Epilepsia*. — 2009. — Vol. 50 (4). — P. 761—767.
37. Jacob A., Cherian P. J., Radhakrishnan K., Sarma P. S. Emotional facial paresis in temporal lobe epilepsy: its prevalence and lateralizing value // *Seizure*. — 2003. — Vol. 12 (1). — P. 60—64.
38. Jokeit H., Okujava M., Woermann F. G. Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI-study // *BMC Neurol.* — 2001. — Vol. 18 (1). — P. 6.
39. Karatas H., Gurer G., Pinar A. et al. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 264 (1—2). — P. 151—156.
40. Kasper B. S., Stefan H., Paulus W. et al. Microdysgenesis in mesial temporal lobe epilepsy: a clinicopathological study // *Ann. Neurol.* — 2003. — Vol. 54 (4). — P. 501—506.
41. Kasperaviciute D., Catarino C. B., Matarin M. et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A // *Brain*. — 2013. — Vol. 136 (Pt 10). — P. 3140—3150.
42. Kato K., Jin K., Itabashi H. et al. Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures // *Neurology*. — 2014. — Sep 5. [Epub ahead of print].
43. Kauffman M. A., Consalvo D., Gonzalez-Morón D. et al. Serotonin transporter gene variation and refractory mesial temporal epilepsy with hippocampal sclerosis // *Epilepsy Res.* — 2009. — Vol. 85 (2—3). — P. 231—234.
44. Kawamura Y., Nakayama A., Kato T. et al. Pathogenic role of human herpesvirus 6B infection in mesial temporal lobe epilepsy // *J. Infect. Dis.* — 2015. — Vol. 212 (7). — P. 1014—1021.
45. Kazmirchuk V. E., Maltsev D. V. Diagnosis of herpesvirus neuroinfections in patients with temporal mesial epilepsy // *Allergy, Asthma & Immunophysiology: From Basic Science to Clinical Application*. — 2012. — P. 231—234.
46. King D., Spencer S. S., McCarthy G. et al. Bilateral hippocampal atrophy in medial temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. — 1995. — Vol. 36 (9). — P. 905—910.
47. Kotsenas A. L., Watson R. E., Pittock S. J. et al. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis // *Am. J. Neuroradiol.* — 2014. — Vol. 35 (1). — P. 84—89.
48. Kunii N., Kawai K., Kamada K. et al. The significance of parahippocampal high gamma activity for memory preservation in surgical treatment of atypical temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. — 2014. Sep 2. [Epub ahead of print].
49. Li J. M., Huang C., Yan B. et al. HHV-7 in adults with drug-resistant epilepsy: a pathological role in hippocampal sclerosis? // *J. Clin. Virol.* — 2014. — Vol. 61 (3). — P. 387—392.
50. Li J. M., Lei D., Peng F. et al. Detection of human herpes virus 6B in patients with mesial temporal lobe epilepsy in West China and the possible association with elevated NF- $\kappa$ B expression // *Epilepsy Res.* — 2011. — Vol. 94 (1—2). — P. 1—9.
51. Liimatainen S., Fallah M., Kharazmi E. et al. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256 (5). — P. 796—802.
52. Maltsev D. V., Kazmirchuk V. E., Grytsyk V. F., Nedopako Ya. Ya. The possibility of using serum concentration of the tumor necrosis factor-alpha as a biomarker in mesial temporal lobe epilepsy associated with the human herpes virus neuroinfections // *Int. J. Biomed.* — 2012. — Vol. 1. — P. 16—25.
53. Mar'enko L. B. Therapeutic pathomorphosis of epilepsy: the results of treatment with antiepileptic drugs of different generations // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. — 2014. — Vol. 114. — P. 18—22.
54. McCorry D. J., Crowley P. Transient global amnesia secondary to herpes simplex viral encephalitis // *QJM*. — 2005. — Vol. 98 (2). — P. 154—155.
55. Meeuwssen S., Bsibi M., Persoon-Deen C. et al. Cultured human adult microglia from different donors display stable cytokine, chemokine and growth factor gene profiles but respond differently to a pro-inflammatory stimulus // *Neuroimmunomodulation*. — 2005. — Vol. 12 (4). — P. 235—245.
56. Messas C. S., Mansur L. L., Castro L. H. Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis // *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 12 (2). — P. 311—316.
57. Minami N., Morino M., Uda T. et al. Surgery for amygdala enlargement with mesial temporal lobe epilepsy: pathological findings and seizure outcome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2014. Sep 15. [Epub ahead of print].
58. Mirsattari S. M., Gofton T. E., Chong D. J. Misdiagnosis of epileptic seizures as manifestations of psychiatric illnesses // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2011. — Vol. 38 (3). — P. 487—493.
59. Mohandas A. N., Bharath R. D., Prathyusha P. V., Gupta A. K. Hippocampal volumetry: Normative data in the Indian population // *Ann. Ind. Acad. Neurol.* — 2014. — Vol. 17 (3). — P. 267—271.

60. Moran N. F., Lemieux L., Kitchen N. D. et al. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis // *Brain*. — 2001. — Vol. 124 (Pt 1). — P. 167—175.
61. Mueller S. G., Bateman L. M., Laxer K. D. Evidence for brainstem network disruption in temporal lobe epilepsy and sudden unexplained death in epilepsy // *Neuroimage Clin*. — 2014. — Vol. 5. — P. 208—216.
62. Mueller S. G., Laxer K. D., Barakos J. et al. Subfield atrophy pattern in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis detected by high-resolution MRI at 4 Tesla: preliminary results // *Epilepsia*. — 2009. — Vol. 50 (6). — P. 1474—1483.
63. Mumoli L., Labate A., Vasta R. et al. Detection of hippocampal atrophy in patients with temporal lobe epilepsy: a 3-Tesla MRI shape // *Epilepsy Behav*. — 2013. — Vol. 28 (3). — P. 489—493.
64. Naesens L., Bonnafous P., Agut H., De Clercq E. Antiviral activity of diverse classes of broad-acting agents and natural compounds in HHV-6-infected lymphoblasts // *J. Clin. Virol*. — 2006. — Vol. 37 (1). — P. S69—75.
65. Nazem-Zadeh M. R., Schwalb J. M., Elisevich K. V. et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy using a novel uncertainty analysis of MR diffusion in hippocampus, cingulum, and fornix, and hippocampal volume and FLAIR intensity // *J. Neurol. Sci*. — 2014. — Vol. 342 (1—2). — P. 152—161.
66. Niehusmann P., Mittelstaedt T., Bien C. G. et al. Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis // *Epilepsia*. — 2010. — Vol. 51 (12). — P. 2478—2483.
67. Nunes J. C., Zakon D. B., Claudino L. S. et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients // *Seizure*. — 2011. — Vol. 20 (6). — P. 480—484.
68. Oddo S., Solis P., Consalvo D. et al. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients // *Epilepsy Behav*. — 2003. — Vol. 4 (6). — P. 717—722.
69. Oliveira M. C., Martin M. G., Tsunemi M. H. Small calcified lesions suggestive of neurocysticercosis are associated with mesial temporal sclerosis // *Arq. Neuropsiquiatr*. — 2014. — Vol. 72 (7). — P. 510—516.
70. Ozelo H. F., Alessio A., Sercheli M. S. et al. Pattern changes of EEG oscillations and BOLD signals associated with temporal lobe epilepsy as revealed by a working memory task // *BMC Neurosci*. — 2014. — Vol. 15. — P. 52.
71. Pacagnella D., Lopes T. M., Morita M. E. et al. Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis // *Epilepsia*. — 2014. — Vol. 55 (8). — P. 1197—1204.
72. Puppala P., Thakore H., Edelman M. J. Case report of mesial temporal sclerosis with seizures and psychosis: an interface between psychiatry and neurology // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. — 2009. — Vol. 11 (1). — P. 37—38.
73. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S., Elger C. E. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis // *Epilepsy. — Res*. — 2000. — Vol. 39 (2). — P. 121—125.
74. Rzezak P., Guimarães C., Fuentes D. et al. Episodic and semantic memory in children with mesial temporal sclerosis // *Epilepsy Behav*. — 2011. — Vol. 21 (3). — P. 242—247.
75. San-Juan D., Mayorga A. P., Calcáneo Jde D. et al. Periodic epileptiform discharges in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis // *Seizure*. — 2013. — Vol. 22 (9). — P. 735—742.
76. Sazgar M., Carlen P. L., Wennberg R. et al. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy // *Epileptic. Disord*. — 2003. — Vol. 5 (2). — P. 93—100.
77. Schlitt M., Bucher A. P., Quindlen E. A. et al. Nonfulminant herpes simplex encephalitis as a cause for mesial temporal sclerosis // *Med. Hypotheses*. — 1990. — Vol. 33 (3). — P. 177—179.
78. Serrano-Castro P., Sánchez-Alvarez J. C., García-Gómez T. Mesial temporal sclerosis (I): histological data, physiopathological hypothesis and etiological factors // *Rev. Neurol*. — 1997. — Vol. 25 (140). — P. 584—589.
79. Shih J. J., Weisend M. P., Sanders J. A., Lee R. R. Magnetoencephalographic and magnetic resonance spectroscopy evidence of regional functional abnormality in mesial temporal lobe epilepsy // *Brain Topogr*. — 2011. — Vol. 23 (4). — P. 368—374.
80. Singh R. K., Glynn S. M., Garton H. J. et al. Hallucinations and reversed cerebral dominance in mesial temporal sclerosis // *Pediatr. Neurol*. — 2011. — Vol. 45 (2). — P. 121—124.
81. Sirin N. G., Gurses C., Bebek N. et al. A quadruple examination of ictal EEG patterns in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: onset, propagation, later significant pattern, and termination // *J. Clin. Neurophysiol*. — 2013. — Vol. 30 (4). — P. 329—338.
82. Sokol D. K., Demyer W. E., Edwards-Brown M. et al. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure // *Seizure*. — 2003. — Vol. 12 (4). — P. 237—240.
83. Steve T. A., Jirsch J. D., Gross D. W. Quantification of subfield pathology in hippocampal sclerosis: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy. Res*. — 2014. — Vol. 108 (8). — P. 1279—1285.
84. Suemitsu L. A., Yasuda C. L., Morita M. E. et al. Longitudinal analysis of hippocampal T2 relaxometry in FMTLE // *Epilepsy Behav*. — 2014. — Vol. 36. — P. 154—158.
85. Sureka J., Jakkani R. K. Clinico-radiological spectrum of bilateral temporal lobe hyperintensity: a retrospective review // *Br. J. Radiol*. — 2012. — Vol. 85 (1017). — P. 782—792.
86. Taylor D. C. Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy // *Psychol. Med*. — 1975. — Vol. 5 (3). — P. 249—254.
87. Theodore W. H. Prolonged febrile convulsions produce more severe mesial temporal sclerosis // *Epilepsy Curr*. — 2002. — Vol. 2 (3). — P. 78.
88. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. — 2014. — Vol. 40 (5). — P. 520—543.
89. Toyota T., Akamatsu N., Tanaka A. et al. Mesial temporal lobe epilepsy as a neuropsychiatric syndrome of systemic lupus erythematosus // *Epilepsia*. — 2013. — Vol. 54 (3). — P. e33—36.
90. Trevisol-Bittencourt P. C., Troiano A. R. Interictal personality syndrome in non-dominant temporal lobe epilepsy: case report // *Arq. Neuropsiquiatr*. — 2000. — Vol. 58 (2B). — P. 548—555.
91. Uda T., Koide R., Ito H. et al. Relapse of herpes simplex virus encephalitis after surgical treatment for temporal lobe epilepsy: rare complication of epilepsy surgery // *J. Neurol*. — 2013. — Vol. 260 (1). — P. 318—320.
92. Uesugi H., Shimizu H., Maehara T. et al. Presence of human herpesvirus 6 and herpes simplex virus detected by polymerase chain reaction in surgical tissue from temporal lobe epileptic patients // *Psychiatry Clin. Neurosci*. — 2000. — Vol. 54 (5). — P. 589—593.
93. Uysal H., Cevik I. U., Soylemezoglu F. et al. Is the cell death in mesial temporal sclerosis apoptotic? // *Epilepsia*. — 2003. — Vol. 44 (6). — P. 778—784.
94. Van Elst L. T., Woermann F. G., Lemieux L. et al. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala // *Brain*. — 2000. — Vol. 123 (Pt 2). — P. 234—243.
95. Varella P. P., Santiago J. F., Carrete H. Jr. et al. Relationship between fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) signal intensity and inflammatory mediator's levels in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis // *Arq Neuropsiquiatr*. — 2011. — Vol. 69 (1). — P. 91—99.
96. Vik-Mo E. O., Krossnes B. K., Stanicic M. et al. Reactivation of occult herpes simplex meningoencephalitis after temporal lobe resection for refractory epilepsy — a case report // *Seizure*. — 2014. — Vol. 23 (4). — P. 321—323.
97. Vossler D. G., Kraemer D. L., Knowlton R. C. et al. Temporal ictal electroencephalographic frequency correlates with hippocampal atrophy and sclerosis // *Ann. Neurol*. — 1998. — Vol. 43 (6). — P. 756—762.
98. Yang T., Zhou D., Stefan H. et al. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression? // *J. Neurol. Sci*. — 2010. — Vol. 296 (1—2). — P. 1—6.
99. Zentner J., Wolf H. K., Helmstaedter C. et al. Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy // *J. Neurosurg*. — 1999. — Vol. 91 (1). — P. 59—67.

Д. В. МАЛЬЦЕВ<sup>1</sup>, Я. Я. НЕДОПАКО<sup>2</sup>, В. Ф. ГРИЦИК<sup>3</sup>, В. Г. КОЛЕРОВА<sup>4</sup>,  
С. М. СЕРЕБРЯНИКОВА<sup>4</sup>, О. В. ЖЕГРАЙ<sup>4</sup>, М. Л. ЦАРЮК<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Інститут експериментальної і клінічної медицини  
Національного медичного університету ім. А. А. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> КУ КОС «Областное психиатрично-наркологическое медицинское объединение», пгт Глеваха

<sup>3</sup> Києво-Святошинська центральна районна лікарня, медична компанія «Ілля»

<sup>4</sup> Київська міська клінічна лікарня №5

## Височний медіанний склероз

Височний медіанний склероз — розповсюджене в популяції прогресуюче нейродегенеративне расстройство с постепенной утратой нейронів і реактивним астрогліозом в срединних структурах лімбічної системи височних долей полушарій великого мозку — гіпокампов, парагіпокампульних извилинах, міндалевидних тілах, островках. В клінічній картині спостерігаються когнітивні, невротическіе, психотическіе, шизофреноподібні, вегетативні і епілептическіе проявленія в різних комбінаціях і пропорціях. Недавнєе відкриття етіологіческої ролі герпес-вірусів в розвитку деяких випадків височного медіанного склероза у людей відкриває багатообіщачіе перспективи досягнення контролю над нейродегенеративним процесом за счет адекватного протівовірусного лічення.

**Ключевые слова:** височний медіанний склероз, герпес-віруси, височна медіанна епілепсія.

D. V. MALTSEV<sup>1</sup>, Ya. Ya. NEDOPAKO<sup>2</sup>, V. F. GRYSYK<sup>3</sup>, V. G. KOLEROVA<sup>4</sup>,  
S. M. SEREBRIANIKOVA<sup>4</sup>, O. V. GEGRAY<sup>4</sup>, M. L. TSARUK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental and Clinical Medicine of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Public Institution of the Kyiv Regional Council «Regional Psychiatric and Narcologic Medical Association», Glevakha

<sup>3</sup> Kyiv-Svyatoshyno Central District Clinic, Medical company «Ilyay»

<sup>4</sup> Kyiv City Clinical Hospital №5

## Mesial temporal sclerosis

Mesial temporal sclerosis — common in the population progressive neurodegenerative disorder in which there is a gradual loss of neurons and reactive astrogliosis in the midline structures of the limbic system of the temporal lobes of the cerebral hemispheres — the hippocampus, parahippocampal gyrus, amygdales, insulas. The clinical picture is marked with cognitive, neurotic, psychotic, schizophreniform, vegetative and epileptic manifestations in different combinations and ratio. The recent discovery of the etiological role of herpesviruses in the development of some cases of median temporal sclerosis in humans opens up promising prospects for control of the neurodegenerative process through adequate antiviral treatment.

**Key words:** median temporal sclerosis, herpes, median temporal epilepsy.



Е. А. ТРУФАНОВ

Национальная медицинская академия последипломного образования  
им. П. А. Шупика МЗ Украины, Киев

## Мультисистемная атрофия: современные представления, диагностические признаки и особенности течения

Освещены современные представления об особенностях течения, диагностике и дифференциальной диагностике мультисистемной атрофии. Использованы ресурсы PubMed (1990—2013) и UpToDate (2012).

**Ключевые слова:** мультисистемная атрофия, дифференциальные признаки, диагностика, лечение.

**М**ультисистемная атрофия — прогрессирующее спорадическое нейродегенеративное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся паркинсонизмом в сочетании с комбинацией мозжечковых, вегетативных и пирамидных симптомов [25, 26].

Цель работы — изучить современные представления об особенностях течения, диагностике и дифференциальной диагностике мультисистемной атрофии.

При написании статьи использованы ресурсы PubMed (1990—2013) и UpToDate (2012).

### История

J. Dejerine и A. A. Thomas в 1900 г. предложили термин «оливопонтocerebellарная атрофия» для описания двух случаев мультисистемной атрофии. R. D. Adams и соавт. в 1964 г. описали синдром под названием «стриатонигральная дегенерация» [27]. Graham и Oppenheimer в 1969 г. предложили использовать термин «мультисистемная атрофия» для заболеваний стриатонигральная дегенерация, оливопонтocerebellарная атрофия и синдром Шая — Дрейджера [42].

### Эпидемиология

Распространенность мультисистемной атрофии составляет 4—5 случаев на 100 тыс. населения, од-

нако следует учитывать, что часть случаев мультисистемной атрофии и других паркинсонических синдромов могут быть не диагностированы [29, 37].

Средние затраты на одного больного мультисистемной атрофией во Франции, ФРГ и Великобритании составляют от 38 206 до 57 848 евро в год [6].

### Этиология. Патогенез

Мультисистемная атрофия является спорадическим заболеванием, этиология которого до настоящего времени неизвестна [13, 23, 34].

Гистологические патологические изменения при мультисистемной атрофии характеризуются  $\alpha$ -синуклеиновыми цитоплазматическими включениями в нейронах и глиии стриатонигральных и оливопонтocerebellарных структур [3, 7, 13], нейрорпатологические изменения — уменьшением количества нейронов, астроглиозисом и олигодендроглиальными цитоплазматическими включениями в стриатонигральной и оливопонтocerebellарной системах и спинном мозге [20, 23], макроскопические изменения — атрофией мозжечка, средних мозжечковых ножек и моста [27].

### Клинические проявления, особенности течения

Чаще всего мультисистемная атрофия начинается в возрасте 50—55 лет и никогда это заболевание не начинается в возрасте младше 30 лет [24, 37, 42].

© Е. О. Труфанов, 2015

В зависимости от преобладания тех или иных клинических проявлений выделяют три формы мультисистемной атрофии: паркинсоническая (стриатонигральная дегенерация), мозжечковая (оливопонтocerebellарная атрофия) и вегетативная (синдром Шая — Дрейджера) [24, 39].

В большинстве случаев мультисистемная атрофия дебютирует паркинсоническими проявлениями, изредка — мозжечковой атаксией [7, 18, 41, 42].

Мозжечковые нарушения проявляются атаксией при ходьбе и атаксией конечностей, нарушением речи, почерка и нистагмом [11], вегетативные нарушения — ортостатической гипотензией, нарушением потоотделения, расстройствами мочеиспускания (учащенное, задержки, недержание), запорами и редко — недержанием кала [1, 5, 11]. Импотенция у больных мультисистемной атрофией может развиться за 5—10 лет до появления других клинических проявлений [11].

Поведенческие расстройства фазы быстрого сна являются частыми симптомами мультисистемной атрофии [11], так же, как и обструктивные апноэ во сне, которые ассоциируются с внезапной смертью во время сна [11, 19].

К другим клиническим проявлениям мультисистемной атрофии относятся нарушения глотания и речи, дистония, патологические стопные знаки и гиперрефлексия, к редким клиническим проявлениям — слабость в конечностях, эмоциональная лабильность, миоклонус [10, 11, 13, 18].

### **Инструментальные методы диагностики**

Дополнительные методы исследования (кардиоваскулярные вегетативные тесты, электромиография анального сфинктера, кардиальная сцинтиграфия, исследование транспортеров допамина, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) в некоторых случаях могут быть полезны в диагностике мультисистемной атрофии. Однако большинство исследований с использованием этих диагностических методов проведены на поздних стадиях заболевания, и диагностическая ценность этих методов исследования на ранних стадиях мультисистемной атрофии не известна [13].

На МР-томограмме у больных мультисистемной атрофией могут обнаруживаться атрофия мозжечка и ствола мозга, а также атрофия и гиподенсивность скорлупы [3, 14, 24, 32].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография показывают значительное уменьшение стриатумных допаминергических терминалей, однако они не эффективны для дифференциальной диагностики мультисистемной атрофии с болезнью Паркинсона [4, 11, 24]. Гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга и мозжечке может быть отличительным

признаком мультисистемной атрофии, выявляемым при проведении ПЭТ [3].

Кардиоваскулярные и другие вегетативные тесты могут выявить разные аспекты вегетативной недостаточности [15, 27], однако диагностическая ценность этих тестов сомнительна [28].

### **Диагностические критерии, диагноз, дифференциальный диагноз**

Первые диагностические критерии мультисистемной атрофии были предложены относительно недавно (в 1989 г.) [25, 26]. В настоящее время диагноз мультисистемной атрофии устанавливают на основании новых (2007) диагностических критериев, объединенных в четыре части [12, 20]<sup>1</sup>:

#### **Часть 1**

##### **Критерии вероятной мультисистемной атрофии**

Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом дебюта старше 30 лет, характеризующееся следующими проявлениями:

- вегетативная дисфункция, проявляющаяся недержанием мочи (неспособность контролировать мочеиспускание с эректильной дисфункцией у мужчин), или в течение 3 мин после вставания ортостатическое снижение систолического артериального давления как минимум на 30 мм рт.ст. или диастолического — на 15 мм рт.ст.;
- плохо поддающийся лечению леводопой паркинсонизм (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) или
- мозжечковый синдром (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения).

#### **Часть 2**

##### **Критерии возможной мультисистемной атрофии**

Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом дебюта старше 30 лет, характеризующееся следующими проявлениями:

- паркинсонизм (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) или
- мозжечковый синдром (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения) и
- по крайней мере, один признак вегетативной дисфункции, не связанный с другим заболеванием (ложные позывы на мочеиспускание, учащенное мочеиспускание или неполное опорожнение мочевого пузыря, эректильная дисфункция у мужчин или значительная ортостатическая гипотензия, которая не соответствует уровню, необходимому для критериев вероятной мультисистемной атрофии) и
- по крайней мере, один дополнительный признак, указанный в части 3.

<sup>1</sup>Перевод автора статьи.

**Часть 3****Дополнительные признаки возможной мультисистемной атрофии**

Возможная мультисистемная атрофия (паркинсоническая или мозжечковая форма):

- положительный рефлекс Бабинского с гиперрефлексией;
- стридор.

Возможная мультисистемная атрофия (паркинсоническая форма):

- быстро прогрессирующий паркинсонизм;
- плохой терапевтический эффект леводопы;
- постуральная неустойчивость, развившаяся в течение 3 лет после появления двигательных симптомов заболевания;
- атаксия при ходьбе, мозжечковая дизартрия, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения;
- дисфагия, развившаяся в течение 5 лет после появления двигательных симптомов заболевания;
- атрофия скорлупы, средних ножек мозжечка, моста или мозжечка на МРТ;
- гипометаболизм в скорлупе, стволе или мозжечке, выявленный при проведении ПЭТ с фтордезоксиглюкозой.

Возможная мультисистемная атрофия (мозжечковая форма):

- паркинсонизм (брадикинезия или ригидность);
- атрофия скорлупы, средних ножек мозжечка или моста, выявленная при МРТ;
- гипометаболизм в скорлупе, выявленный при проведении ПЭТ с фтордезоксиглюкозой;
- пресинаптическая нигростриальная допаминергическая денервация, выявленная с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и ПЭТ.

**Часть 4****Признаки, подтверждающие диагноз мультисистемной атрофии, и признаки, нехарактерные для мультисистемной атрофии**

Признаки, подтверждающие диагноз мультисистемной атрофии:

- орофациальная дистония;
- диспропорциональный антероколлиз;
- каптокормия (выраженный наклон туловища вперед) и/или синдром Пизы (выраженный наклон туловища вбок);
- контрактуры кистей рук или стоп;
- дыхательные нарушения;
- выраженная дисфония;
- выраженная дизартрия;
- недавно появившийся или усилившийся храп;
- холодные ладони и стопы;
- патологический смех или плач;
- толчкообразный, миоклонический постуральный/кинетический тремор.

Признаки, нехарактерные для мультисистемной атрофии:

- клинически значимая нейропатия;

- классический тремор в состоянии покоя по типу скатывания пилюль;
- неиндуцированные лекарствами галлюцинации;
- начало заболевания после 75 лет;
- наследственный анамнез атаксии или паркинсонизма;
- деменция;
- очаги поражения белого вещества, характерные для рассеянного склероза.

До настоящего времени диагноз мультисистемной атрофии основывается на клинических данных [24].

Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии часто может вызывать затруднения [20]. Наличие мозжечковых и пирамидных симптомов, выраженные вегетативные расстройства, плохой эффект препаратов леводопы — отличительные признаки мультисистемной атрофии. Однако эти и другие проявления мультисистемной атрофии могут также встречаться при других неврологических заболеваниях, что существенно осложняет диагностику [13, 39].

Кроме болезни Паркинсона, при проведении дифференциальной диагностики рассматривают другие формы паркинсонизма. Реже мультисистемную атрофию приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как спиноцеребеллярные атаксии, позднее начало атаксии Фридрейха, цереброваскулярные заболевания, первично-прогрессирующая форма рассеянного склероза, боковой амиотрофический склероз [24].

Точный диагноз мультисистемной атрофии важен с терапевтической, прогностической и исследовательской точек зрения [24].

**Лечение**

При мультисистемной атрофии применяют те же противопаркинсонические препараты, что и при болезни Паркинсона, однако их терапевтический эффект значительно лимитирован, а в более чем половине случаев — отсутствует [9, 24].

Препараты леводопы остаются основным методом лечения мультисистемной атрофии, несмотря на их небольшой и неустойчивый терапевтический эффект при этом заболевании [6, 9, 35]. Некоторые исследователи отметили хороший терапевтический эффект леводопы на протяжении нескольких лет у 13 % больных мультисистемной атрофией [42].

Флудрокортизон можно использовать для лечения ортостатической гипотензии у больных мультисистемной атрофией [11], а антихолинэргические препараты и  $\alpha$ -адреноблокаторы — для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи [9].

Важное значение имеют лечебная физкультура и реабилитация больных, а также лечение вегетативной дисфункции, нарушений глотания, депрес-

сии и других расстройств, вызванных мультисистемной атрофией [9, 27, 30].

Глубокую стимуляцию базальных ганглиев не рекомендуют в качестве нейрохирургического лечения при мультисистемной атрофии. В отличие от болезни Паркинсона этот метод показал себя малоэффективным при мультисистемной атрофии, к тому же больше четверти больных умерли в течение 7 мес после операции [8, 9, 21, 38].

### Инвалидизация, прогноз

У больных мультисистемной атрофией развивается более выраженная инвалидизация, что приводит к значительному ухудшению качества жизни по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона [17, 21, 30, 36]. Уже через 5 лет после появления первых двигательных проявлений мультисистемной атрофии более 40% больных

имеют выраженную инвалидизацию или прикованы к инвалидной коляске [42].

Мультисистемная атрофия сокращает продолжительность жизни больных. Средняя продолжительность жизни (после появления первых клинических проявлений) составляет от 6,2 года до 9—10 лет [2, 31].

Паркинсоническая форма мультисистемной атрофии имеет более доброкачественное течение по сравнению с вегетативной и мозжечковой [22].

Не обнаружено достоверных гендерных отличий в продолжительности жизни больных мультисистемной атрофией [2].

Наиболее частыми причинами смерти при мультисистемной атрофии являются внезапная смерть во сне неясной этиологии, аспирационная пневмония вследствие нарушений глотания, ортостатическая гипотензия и др. [27, 31, 33].

### Литература

- Beck R.O., Betts C.D., Fowler C.J. Genitourinary dysfunction in Multiple System Atrophy: clinical features and treatment in 62 cases // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151, N 5. — P. 1336—1341.
- Ben-Shlomo Y., Wenning G.K., Tison F., Quinn N. Survival of patients with pathologically proven Multiple System Atrophy: a meta-analysis // *Neurol.* — 1997. — Vol. 48, N 2. — P. 384—393.
- Brooks D.J., Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2009. — Vol. 24, N 7. — P. 949—964.
- Cilia R., Marotta G., Benti R. et al. Brain SPECT imaging in Multiple System Atrophy // *J. Neural. Transmission.* — 2005. — Vol. 112, N 12. — P. 1635—1645.
- Colosimo C., Morgante L., Antonini A. et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study // *J. Neurol.* — 2010. — Vol. 257, N 1. — P. 5—14.
- Constantinescu R., Richard I., Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature // *Mov. Disorders.* — 2007. — Vol. 22, N 15. — P. 2141—2148.
- Dickson D.W., Liu W.K., Hardy J. et al. Widespread alterations of  $\alpha$ -synuclein in Multiple System Atrophy // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 155, N 4. — P. 1241—1251.
- Fahn S. Parkinson's Disease: 10 years of progress, 1997—2007 // *Mov. Disorders.* — 2010. — Vol. 25, suppl. 1. — P. S2-S14.
- Flabeau O., Meissner W.G., Tison F. Multiple System Atrophy: current and future approaches to management // *Ther. Adv. Neurol. Disorders.* — 2010. — Vol. 3, N 4. — P. 249—263.
- Geser F., Seppi K., Stampfer-Kountchev M. et al. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG) // *J. Neural Transm.* — 2005. — Vol. 112, N 12. — P. 1677—1686.
- Gilman S. Parkinsonian syndromes // *Clin. Geriatr. Med.* — 2006. — Vol. 22, N 4. — P. 827—842.
- Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. et al. Second consensus statement on the diagnosis of Multiple System Atrophy // *Neurol.* — 2008. — Vol. 71, N 9. — P. 670—676.
- Hughes A.J., Colosimo C., Kleedorfer B. et al. The dopaminergic response in Multiple System Atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1992. — Vol. 55, N 11. — P. 1009—1013.
- Kollensperger M., Geser F., Seppi K. et al. Red flags for Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2008. — Vol. 23, N 8. — P. 1093—1099.
- Konagaya M., Konagaya Y., Iida M. Clinical and Magnetic Resonance Imaging study of extrapyramidal symptoms in Multiple System Atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1994. — Vol. 57, N 12. — P. 1528—1531.
- Low P.A., Tomalia V.A., Park K.J. Autonomic function tests: some clinical applications // *J. Clin. Neurol.* — 2013. — Vol. 9, N 1. — P. 1—8.
- McCrone P., Payan C.A.M., Knapp M. et al. The economic costs of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy in France, Germany and the United Kingdom // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, N 9. — P. 1—9.
- Meissner W.G., Foubert-Samier A., Dupouy S. et al. Assessment of quality of life with the Multiple System Atrophy Health-Related Quality of Life Scale // *Mov. Disorders.* — 2012. — Vol. 27, N 12. — P. 1574—1577.
- Munschauer F.E., Loh L., Bannister R., Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in Multiple System Atrophy with autonomic failure // *Neurology.* — 1990. — Vol. 40, N 4. — P. 677—679.
- Osaki Y., Ben-Shlomo Y., Lees A.J. et al. A validation exercise on the new consensus criteria for Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2009. — Vol. 24, N 15. — P. 2272—2276.
- Parkinson's Disease: diagnosis and management in primary and secondary care / Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. NICE clinical guideline 35. — National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. — 45 p.
- Petrovic I.N., Ling H., Asi Y. et al. Multiple System Atrophy — Parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch // *Mov. Disorders.* — 2012. — Vol. 27, N 9. — P. 1184.
- Quinn N., Bhatia K., Brown P. et al. *Movement Disorders // Neurology: A Queen Square Textbook* / Ed. by C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, S. Shorvon. — Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2009. — P. 155—187.
- Quinn N.P. How to diagnose Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2005. — Vol. 20, suppl. 12. — P. S5-S10.
- Quinn N.P. Multiple System Atrophy — the nature of the beast // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1989. — Vol. 52, special suppl. — P. 78—89.
- Quinn N.P. Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders* / Ed. by C.D. Marsden, S. Fahn. — London: Butterworth-Heinemann, 1996. — P. 262—281.
- Rehman H.U. Multiple System Atrophy // *Postgrad. Med. J.* — 2001. — Vol. 77, N 908. — P. 379—382.
- Reimann M., Schmidt C., Herting B. et al. Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy // *J. Neural. Transm.* — 2010. — Vol. 117, N 1. — P. 69—76.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy: a cross-sectional study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, N 9192. — P. 1771—1775.

30. Schrag A., Geser F., Stampfer-Kountchev M. et al. Health-related quality of life in Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2006. — Vol. 21, N 6. — P. 809—815.
31. Schrag A., Wenning G. K., Quinn N., Ben-Shlomo Y. Survival in Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 294—296.
32. Seppi K., Poewe W. Brain Magnetic Resonance Imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes // *Neuroimaging Clinics of North America.* — 2010. — Vol. 20, N 1. — P. 29—55.
33. Shimohata T., Ozawa T., Nakayama H. et al. Frequency of nocturnal sudden death in patients with Multiple System Atrophy // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255, N 10. — P. 1483—1485.
34. Soma H., Yabe I., Takei A. et al. Heredity in Multiple System Atrophy // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 240, N 1—2. — P. 107—110.
35. Tison F., Yekhelef F., Chrysostome V. et al. Parkinsonism in Multiple System Atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's Disease // *Mov. Disorders.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 701—709.
36. Vanacore N., Bonifati V., Fabbri G. et al. Epidemiology of Multiple System Atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms // *Neurol. Sci.* — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 97—99.
37. Volkmann J. Update on surgery for Parkinson's Disease // *Curr. Opin. Neurol.* — 2007. — Vol. 20, N 4. — P. 465—469.
38. Wenning G. K., Ben-Shlomo Y., Hughes A. et al. What clinical features are most useful to distinguish definite Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 2000. — Vol. 68, N 4. — P. 434—440.
39. Wenning G. K., Gaser F., Krismser F. et al. The natural history of Multiple System Atrophy: a prospective European cohort study // *Lancet. Neurology.* — 2013. — Vol. 12, N 3. — P. 264—274.
40. Wenning G. K., Kraft E., Beck R. et al. Cerebellar presentation of Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 1997. — Vol. 12, N 1. — P. 115—117.
41. Wenning G. K., Shlomo Y. B., Magalhaes M. et al. Clinical features and natural history of Multiple System Atrophy. An analysis of 100 cases // *Brain.* — 1994. — Vol. 117, N 4. — P. 835—845.
42. Wenning G. K., Tison F., Shlomo Y. B. et al. Multiple System Atrophy: a review of 203 pathologically proven cases // *Mov. Disorders.* — 1997. — Vol. 12, N 2. — P. 133—147.

Є. О. ТРУФАНОВ

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

## Мультисистемна атрофія: сучасні уявлення, діагностичні ознаки та особливості перебігу

Висвітлено сучасні уявлення про особливості перебігу, діагностики та диференційної діагностики мультисистемної атрофії. Використано ресурси PubMed (1990—2013) та UpToDate (2012).

**Ключові слова:** мультисистемна атрофія, диференційні ознаки, діагностика, лікування.

Ye. O. TRUFANOV

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

## Multiple system atrophy: up-to-date approaches, clinical course and diagnostic features

The objective of our research was to investigate up-to-date approaches to the diagnostics and differential diagnostics of multiple system atrophy. In order to carry out the research, the following data base was searched: PubMed (1990—2013) and UpToDate (2012).

**Key words:** multiple system atrophy, differential features, diagnostics, treatment.



В. А. ЯВОРСКАЯ, А. В. ГРЕБЕНЮК, О. Л. ПЕЛЕХОВА,  
О. Б. БОНДАРЬ, С. В. ФЕДОРЧЕНКО, Т. И. ЧЕРНЫШОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Головокружение. Причины, механизмы, коррекция

Приведены данные о клинических проявлениях наиболее распространенных типов головокружения в общеклинической практике и структуре неврологической помощи. Головокружение — частая и распространенная жалоба, влияющая на качество жизни вследствие субъективной тяжести и нарушения социального функционирования. Определено множество причин как соматического, так и неврологического профиля, обуславливающих нарушение функционирования системы равновесия. Существует два принципиально разных подхода к классификации вестибулярных синдромов: в зависимости от уровня поражения (периферический или центральный) и нозологии. Акцентируется внимание на алгоритмах диагностики головокружения и лечебной тактике, которая во многом определяется причиной головокружения. Больные с головокружением нуждаются в профессиональной помощи врача-невропатолога. Своевременная диагностика головокружения с правильной оценкой результатов клинического обследования и анализом взаимосвязей вестибулярных образований со слуховой, глазодвигательной и спинно-мозжечковой системами определяет эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** системное головокружение, несистемное головокружение, вестибулоокулярный рефлекс, вестибулоспинальный рефлекс.

Головокружение (*vertigo*) — частая и распространенная жалоба, влияющая на качество жизни вследствие субъективной тяжести и нарушения социального функционирования. Это ощущение вращения или иллюзия движения неподвижной окружающей среды в любой плоскости. Возникает в результате рассогласованности поступающей информации между сенсорными системами половин тела человека [8, 17]. Нередко термином «головокружение» пациенты описывают другие ощущения: легкую неустойчивость, нарушение равновесия, покачивание, чувство дурноты или «опьянения» [7]. Приступы *vertigo* часто сопровождаются вегетативными нарушениями (тошнотой, рвотой, общей слабостью), что нередко затрудняет диагностику, особенно в лечебных учреждениях общемедицинской сети. Больные с головокружением нуждаются в профессиональной помощи вра-

ча-невропатолога, так как своевременная диагностика головокружения с правильной оценкой результатов клинического обследования и анализом взаимосвязей вестибулярных образований со слуховой, глазодвигательной и спинно-мозжечковой системами обуславливает эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

Цель данной статьи — акцентировать внимание врачей на разнообразии причин возникновения и клинических проявлений отдельных видов головокружения, а также на повышении эффективности диагностики и проведении дифференцированной терапии врачами общеклинической практики.

Существует два основных типа вестибулярных рефлексов: вестибулоокулярный — фиксация взгляда на предмете — постоянство изображения на сетчатке и вестибулоспинальный — координация движений, поддержание вертикального положения, расположение в любой плоскости головы и туловища. Сам вестибулярный аппарат выполняет три функции: стабилизация изображения на сет-

© В. О. Яворська, Г. В. Гребенюк, О. Л. Пелехова, О. Б. Бондарь,  
С. В. Федорченко, Т. І. Чернышова, 2015

чатке глаза, управление равновесием туловища, ориентация человека в пространстве.

От компонентов системы равновесия: глаз, вестибулярный аппарат и проприорецепторы (в костях, связках, мышцах, суставах всего организма и в первую очередь шеи) информация поступает в головной мозг, где она анализируется и обрабатывается, после чего человек получает представление о расположении своего тела в пространстве и по отношению к окружающим предметам. При нарушении функционирования любого из упомянутых компонентов в структурах головного мозга происходит формирование неправильного представления о положении тела в пространстве и его движении. При этом возникает иллюзорное ощущение, что тело движется и вращается, тогда как в действительности оно неподвижно.

### Причины головокружения

Существует много причин нарушения функционирования системы равновесия, как соматических, так и неврологических: заболевания вестибулярного аппарата и внутреннего уха, вертеброгенная патология (краниовертебральные и сосудистые аномалии), психогенные расстройства, нарушение мозгового кровообращения, нестабильность артериального давления (АД) и др. Основным механизмом головокружения — дисбаланс в сенсорной информации, поступающей от основных афферентных систем — вестибулярной, зрительной и проприоцептивной, обеспечивающих пространственную ориентацию.

Головокружение может возникнуть при поражении вестибулярного нерва или внутреннего уха (периферическое головокружение), вследствие заболевания головного мозга (центральное головокружение).

Выделяют системное (истинное, вестибулярное) и несистемное головокружение.

**Системное головокружение** — это чаще всего проявление разных заболеваний системы, которая обеспечивает равновесие и контроль за положением тела человека в пространстве, то есть вестибулярного анализатора, на любом уровне:

- ядер VIII пары черепных нервов в стволе;
- связей ядер с корковыми и подкорковыми центрами головного мозга;
- корешков VIII пары черепных нервов;
- периферических вестибулярных рецепторов в лабиринте.

Примером истинного, но не связанного с болезнью головокружения является состояние человека, которое возникает при катании на карусели: после резкой остановки он продолжает видеть движение окружающих предметов относительно себя так, как если бы аттракцион по-прежнему находился в движении. Ощущение вращения, падения, наклона или раскачивания собственного тела или окружающих предметов нередко сопровожда-

ется тошнотой, рвотой, гипергидрозом, нарушением слуха и равновесия, а также осциллопсией (иллюзия быстрых мелкоамплитудных колебаний окружающих предметов).

**Несистемное головокружение** может возникнуть при разных неврологических заболеваниях: краниовертебральных и сосудистых аномалиях, обусловленных вертеброгенной патологией; множественной сенсорной недостаточности; экстрапирамидных нарушениях; опухолях задней черепной ямки, а также при психогенных (гипервентиляционный синдром, истерический/ипохондрический невроз, аффективные нарушения) и сердечно-сосудистых (кардиогенных, ортостатических) нарушениях, лекарственной интоксикации, нефункционирующих лабиринтах и др.

Все головокружения можно разделить на четыре подтипа [10, 14, 17—19].

**1. Вестибулярное головокружение** (истинное, системное, 45—55 % случаев)

Появляется при поражении периферического или центрального отдела вестибулярной системы. Клинически возникает иллюзия движения собственного тела или окружающих предметов. Сопровождается вегетативными симптомами: тошнотой, рвотой, потоотделением, чувством страха, нарушением равновесия, нистагмом, нечеткостью зрения. Поражение вестибулярной системы немедленно приводит к вегетативным расстройствам. Это объясняется тесными связями вестибулярной и вегетативной нервной системы.

**2. Нарушение равновесия** (16 % случаев)

Возникает поражение отделов нервной системы, которые обеспечивают пространственную координацию (мозжечковых, зрительных, экстрапирамидных и проприоцептивных механизмов). Характерно усиление симптоматики в темноте, когда невозможна компенсация дефекта при помощи зрения. Клинически появляется неустойчивость, шаткость при ходьбе. Нередко наблюдается осциллопсия, возможно сочетание с нарушением слуха. Появление вегетативных симптомов не характерно, но они могут иметь место.

**3. Обморок и предобморочное состояние** (14 % случаев)

Возникают при недостаточном обеспечении мозга глюкозой и кислородом. Происходит нарушение мозгового кровообращения на фоне снижения АД, заболеваний сердца, вегетативных реакций. Клинически проявляются ощущением приближающейся потери сознания. Сопровождаются вегетативными симптомами: повышенным потоотделением, тошнотой, чувством страха, потемнением в глазах.

**4. Неопределенные ощущения** (психогенное головокружение) (10 % случаев)

Психогенное головокружение не является истинным головокружением, то есть не связано с нарушением работы вестибулярного аппарата.

Возникает спонтанно, нередко — в стрессовых ситуациях, в местах большого скопления людей, в ограниченном пространстве (лифт, транспорт) или при эмоциональных расстройствах (ипохондрическом, истерическом неврозе, гипервентиляционном синдроме, депрессии, в структуре панических атак). Клинически проявляется «туманом» перед глазами, чувством легкого опьянения, дурнотой, качанием, потемнением в глазах, пеленой перед глазами, чувством приближения потери сознания, движения или шевеления в голове, страхом падения, тревогой. Последний симптом возникает при любом типе головокружения, поэтому не может служить доказательством только психогенной природы заболевания.

Неопределенные ощущения появляются при эмоциональных нарушениях, сопровождающихся страхом и тревогой. Возникают спонтанно (часто при скоплении людей, в закрытом пространстве, на высоте), в рамках агорафобии, депрессии, панических атак (нехватка воздуха, головная боль, сердцебиение, нарушение сна, снижение внимания, дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, озноб, парестезии), в положении стоя и/или во время ходьбы. Объективные пробы на равновесие пациенты, как правило, выполняют хорошо. Однако важно помнить, что сходные неопределенные симптомы могут возникать при органических заболеваниях на ранних стадиях либо при атипичном их течении.

Особым состоянием является **укачивание** (болезнь движения), которое не относят к заболеваниям. Механизм укачивания не полностью понятен. На неподвижной почве любое движение будет обнаружено рецепторами, что приведет к быстрой ориентации и моторным ответам. На палубе (при движении), на основании эфферентных копий, созданных на стационарное окружение, возникают ошибки в моторных командах, которые должны регулировать позу тела и ходьбу.

#### **Алгоритм диагностики головокружения**

Алгоритм диагностики головокружения предусматривает неврологическое и отоневрологическое (стабилография, электронистагмография, аудиометрия) обследование с проведением провокационных проб на головокружение, а также использование нейровизуализационных методов (компьютерная и магнитно-резонансная томография, рентгенограмма шейного отдела позвоночника, ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы).

#### **Классификация**

Существует два принципиально разных подхода к классификации вестибулярных синдромов: в зависимости от уровня поражения (периферический или центральный) и нозологии [15]. В данной статье использован нозологический принцип.

#### **Вертебробазилярная недостаточность**

Согласно определению группы экспертов ВОЗ (1970) вертебробазилярная недостаточность (ВБН) — это обратимое нарушение функций мозга, вызванное уменьшением кровоснабжения области, питаемой основной и позвоночными (ПА) артериями. В вертебробазилярном бассейне (ВББ) могут развиваться как острые, так и хронические нарушения кровообращения. Они представлены транзиторной ишемической атакой, инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Одной из основных причин развития синдрома ВБН является стенозирование экстракраниального отдела позвоночных и подключичных артерий, обусловленное чаще всего атеросклерозом. Определенную роль играют аномалии развития сосудов ВББ (гипо-/аплазия, патологическая извитость). Сдавление ПА при патологии шейного отдела может привести к формированию тромба в ПА. К более редким случаям относят поражение экстракраниального отдела ПА воспалительным процессом (болезнь Такаясу), расслоение артерии, фиброзно-мышечную дисплазию и др. Развитие ишемических инсультов обусловлено нарушением проходимости основной артерии или мелких артерий мозгового ствола и мозжечка. Согласно данным исследований, 43% инфарктов в ВББ возникли по артериотромботическому механизму, 20% — вследствие артерио-артериальной эмболии, 19% — вследствие кардиогенной эмболии, в остальных случаях наблюдали поражение мелких сосудов. Изолированная гемипарезия в 96% случаев обусловлена атеротромботической окклюзией задней мозговой артерии [5].

Ведущим проявлением клинической картины острой ишемии мозга в ВББ является наличие неврологических симптомов. Длительность синдрома дисфункции отображает нозологию острой ишемии мозга. Синдромы острого нарушения мозгового кровообращения в ВББ представляют собой гетерогенную группу.

**Транзиторная ишемическая атака в ВББ** — это острое кратковременное (примерно 2—5 мин) расстройство кровоснабжения головного мозга, не приводящее к стойким изменениям мозгового вещества, при котором клинические симптомы подвергаются обратному развитию в течение 24 ч.

**Малый ишемический инсульт** (инсульт с обратимым неврологическим дефицитом) — это случаи, при которых очаговый ишемический неврологический дефицит полностью проходит в течение 3 нед.

**Ишемический инсульт с необратимым неврологическим дефицитом** дает стойкую клиническую картину, которая соответствует топическому очагу поражения васкуляризации основной артерии и/или ПА. Реже причиной головокружения является кровоизлияние в ствол мозга или мозжечок.

При острой ишемии мозга (транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт в ВББ, кро-

воизлияние в мозжечок) возникает вестибулярное головокружение, которое часто сочетается с другими неврологическими нарушениями (двоением, дисфагией, дизартрией, парезами, чувствительными расстройствами, туловищной атаксией). Эти неврологические симптомы позволяют отличить нарушения мозгового кровообращения от периферических вестибулярных расстройств, которые проявляются лишь изолированным вестибулярным головокружением [11].

**Хроническая вертебробазиллярная недостаточность** — термин, который употребляется в отечественной научной литературе. Применение его в клинической практике наиболее соответствует вертиго-атактическому синдрому, как проявлению ДЭ в ВББ. По мере прогрессирования ДЭ выделяют I, II, III стадии течения. Деление на стадии ДЭ основано не только на неврологических изменениях, но и на степени выраженности когнитивных нарушений (приказ № 487 МЗ Украины). Постепенно развиваются грубые нарушения оперативной и долгосрочной памяти, которые вызывают расстройство поведения больного. Патоморфологическим субстратом данного состояния являются дегенеративные изменения клеток мозга (крюблеры, лейкоариоз, лакуны, постинсультные кисты и др.), обусловленные хронической гипоксией вследствие снижения мозгового кровотока.

Головокружение и нарушение равновесия — наиболее частые жалобы, которые обуславливают гипердиагностику ВБН. Вертиго-атактический синдром проявляется головокружением и нарушением координации движений, преимущественно в виде пошатывания, «бросания» в стороны при ходьбе. По мере прогрессирования заболевания субъективные ощущения больных уменьшаются, тогда как объективные признаки в виде нистагма, координаторных нарушений нарастают. При ВБН головокружение, как правило, развивается внезапно и сохраняется в течение нескольких минут, часто сопровождается тошнотой и рвотой. Оно часто сочетается с другими симптомами ишемии в ВББ. Вертиго-атактические расстройства при ДЭ могут быть обусловлены не только мозжечково-стволовой дисфункцией, но и поражением лобно-стволовых путей. Нарушения равновесия и ходьбы лобного генеза характеризуются замедлением походки, укорочением, неравномерностью шага, затруднением в начале движения, неустойчивостью при поворотах, увеличением площади опоры. Апраксия ходьбы обычно сочетается с псевдобульбарными расстройствами [3].

Достоверно о головокружении при ВБН можно говорить в том случае, когда у пациента имеются сопутствующие симптомы: зрительные и глазодвигательные расстройства, нарушения статики и координации движений, приступы падения и внезапной обездвиженности («дроп-атака»), синкопальные пароксизмы, иногда транзиторная глобальная амнезия [1].

В комплексном лечении головокружения в рамках ВБН нередко требуется назначение антиагрегантов или антикоагулянтов (при нарушениях сердечного ритма).

Предпосылки к развитию **венозной ДЭ** создает патология шейного отдела позвоночника с блокадой шейного венозного позвоночного сплетения. Больные жалуются на тяжесть в голове, распирающую головную боль в затылке, резко усиливающуюся в положении лежа, в утренние часы, при кашле, натуживании, наклонах головы. Боль сопровождается тошнотой, несистемным головокружением. Обращает внимание одутловатость лица, цианоз губ, отеки под глазами, варикозное расширение вен ног. Усиление головной боли вызывает даже легкое сдавление вен шеи. Нейровизуализация и офтальмоскопия подтверждают венозные застои. В лечении основными препаратами являются венотонические.

### Болезнь Меньера

Причина болезни Меньера — разрыв мембраны, отделяющей эндолимфу от перилимфы в результате рецидива отека лабиринта [3].

Клинически возникают повторные эпизоды выраженного системного головокружения, сопровождающиеся снижением слуха, ощущением распирания, шумом в ухе, тошнотой и рвотой. За несколько минут приступ головокружения достигает максимума и постепенно, в течение нескольких часов, проходит. На ранних стадиях заболевания происходит полное восстановление слуха, а затем нарушение слуха становится необратимым. Первые приступы болезни Меньера могут проявляться только изолированным системным головокружением.

В первые дни после острой атаки могут сохраняться нарушения равновесия.

Диагноз подтверждает аудиометрия (снижение слуха более чем на 10 дБ на двух разных частотах).

Острый приступ болезни Меньера:

- предвестники: заложенность в ухе, усиление шума, изменение тональности шума;
- тяжелые вегетативные проявления: тошнота, рвота, тахикардия;
- эмоциональная окраска приступа;
- невозможность приема препаратов *per os*.

Алгоритм купирования острого приступа болезни Меньера:

1. Начало терапии: Церукал в дозе 10—20 мг внутрь, внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в), ректально.

2. Через 30 мин — бензодиазепиновый препарат (Седуксен) в дозе 2—5 мг в/м. При уменьшении симптомов через 1 ч повторить, уменьшив дозу наполовину.

**Лечение.** На ранних обратимых стадиях болезни применяют симптоматическую терапию (бетастин) с обязательным включением в диету пониженного содержания соли (1—2 г/сут), прием диу-

ретикулов [20]. На этой стадии острая дегидратация повышает осмолярность плазмы и улучшает слух. На поздних стадиях применяют один из методов хирургического вмешательства [4].

### Вестибулярный нейронит

Вестибулярный нейронит (острая периферическая вестибулопатия, вестибулярный неврит) — воспалительное поражение вестибулярного нерва, которое проявляется острым вестибулярным синдромом. Воспаленный вестибулярный нерв теряет способность проводить импульсы, что проявляется сильным системным головокружением, тошнотой, рвотой и неустойчивой походкой. Малейшие движения головы или изменения положения тела усиливают эти симптомы.

Причиной вестибулярного неврита считают вирусные инфекции, так как приступы могут сопровождаться повышением температуры, слабостью, насморком или кашлем. Доказательств инфекционной природы данного заболевания недостаточно, однако отмечено развитие нейронита после инфекции верхних дыхательных путей.

Тяжесть состояния может нарастать в течение нескольких часов, достигая максимума к концу первых суток. Характерен спонтанный нистагм. Иногда возникают шум и заложенность в ухе. Слух не снижается, результаты аудиологического исследования — нормальные. Других неврологических симптомов (например, стволовых) нет. В большинстве случаев заболевание длится от нескольких дней до нескольких недель и заканчивается полным выздоровлением [17]. Почти в половине случаев приступы повторяются через несколько месяцев или лет.

### Лабиринтит

Лабиринтит (воспалительный процесс внутреннего уха) — наиболее часто является осложнением холестеатомы. Механизм развития: постепенно возникает свищ в костном полукружном канале, чаще — в горизонтальном. Через него инфекция достигает лабиринта. Ее распространению препятствует грануляционный вал, который образуется вокруг очага воспаления.

Клинически: типичные приступы системного головокружения, спонтанный нистагм (часто — в сторону поражения), рвота. Слух, как правило, сохраняется. При прогрессировании процесса возможно развитие тугоухости и деструкции слуховых косточек. Регресс развивается медленно, в течение нескольких недель или даже месяцев, по мере ослабления причины, вызвавшей воспаление. Известны лабиринтиты бактериальные (как осложнение при неадекватной терапии среднего отита) и вирусные (при кори, краснухе, гриппе, эпидемическом паротите) [9]. Терапия — симптоматическая. Эффективность противовирусных препаратов и глюкокортикоидов не доказана.

### Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Механизм развития доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения — формирование сгустка кристаллов кальция (купулолитиаз) в полости полукружного канальца, что приводит к повышению чувствительности рецепторов полукружных канальцев. Наиболее ярко головокружение проявляется утром или после продолжительного нахождения в постоянном положении, так как при этом кристаллы образуют достаточно крупный и плотный сгусток. В течение дня обычно сгусток несколько рассеивается и симптомы ослабевают. Средняя продолжительность болезни — около 2 нед, в некоторых случаях — 1—2 эпизода головокружения, реже пациенты страдают до 1 года и более.

Факторы, предрасполагающие к возникновению доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения: пожилой возраст, травмы головы, перенесенное заболевание внутреннего уха, мигрень, остеопороз, хирургические вмешательства. В большинстве случаев не удается установить причину заболевания.

**Диагностика.** Правильный диагноз доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения с большой степенью достоверности можно поставить уже при первичном осмотре. Для выявления проводят пробу Нилена–Барани (Dix–Hallpike). Из положения сидя пациент быстро ложится на спину, при этом его голова должна быть запрокинута назад на 45° и повернута в сторону на 45°. Положение сохраняют в течение 30—40 с.

Приступ доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения обычно длится секунды и имеет характерный затухающий нистагм во время пробы по Hallpike.

**Лечение** доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения заключается в проведении так называемого позиционного маневра. Цель — переместить кристаллы карбоната кальция из полукружного канала в преддверье лабиринта, где они уже не будут вызывать головокружение. Во время процедуры (Epley) врач проводит серию последовательных перемещений головы и тела пациента. При правильном выполнении маневры очень эффективны: после первой же процедуры полное излечение достигается в 80—90 % случаев. Многократное провоцирование головокружения приводит к его постепенному регрессу вследствие центральной компенсации. Также врач может порекомендовать выполнение специальных упражнений в домашних условиях (реабилитационное упражнение по Epley). При адекватном выполнении таких упражнений у большинства пациентов симптомы исчезают в течение нескольких дней. В некоторых случаях возможно спонтанное выздоровление за счет растворения кристаллов или самопроизвольного перемещения кристаллов обратно в преддверие лабиринта.

## Мігрень

Мігрень — это распространенный вид головной боли. Механизм развития приступа связывают с нарушением кровообращения в зонах мозга, контролирующих работу вестибулярного аппарата. Описаны разные проявления головокружения, связанные с мигренью [13].

При **базиллярной мигрени** наряду с вестибулярным головокружением (вертиго), шумом в ушах, снижением слуха, появляются атаксия и дизартрия. Головокружение и другие симптомы могут развиваться на протяжении часа до начала головной боли, рвоты, нарушения равновесия, непереносимости света и шума, подобно классической ауре. Необходимо помнить, что триптаны, которые успешно прерывают развитие приступа при обычной мигрени, при базиллярной мигрени противопоказаны из-за повышенного риска инсульта [17].

При **вестибулярной мигрени** могут возникать эпизоды системного головокружения длительностью от нескольких секунд до нескольких дней с головной болью и без нее. В редких случаях приступы мигренозного головокружения возникают чаще, чем типичные атаки головной боли. Для диагностики вестибулярной мигрени необходимо наличие одного из следующих симптомов: головная боль, фонофобия, фотофобия или мерцающая скотома [2]. Типичные приступы мигрени в большинстве случаев возникают задолго до эпизодов головокружения [12].

## Височная епілепсія

Височная епілепсія — это генетически детерминированное заболевание, которое проявляется клинически при наличии экзогенного фактора: перинатальное/постнатальное поражение ЦНС, черепно-мозговая травма, нейроинфекция и др. Очаг эпилептической активности локализуется в височной доле головного мозга.

По клиническим проявлениям выделяют несколько видов височной эпилепсии: простые, сложные парциальные и вторично-генерализованные приступы. В половине случаев височная эпилепсия протекает со смешанным характером приступов. При развитии простых приступов сознание не нарушается. К простым приступам относят сенсорные и моторные.

Системное головокружение возникает при сенсорных простых приступах, сопровождается галлюцинациями (вкусовыми, обонятельными, слуховыми или зрительными). При моторных простых приступах происходит поворот головы и глаз в сторону очага, фиксированная установка кисти, реже — стопы. В дальнейшем развиваются вторично-генерализованные приступы и психические расстройства.

Диагноз височной эпилепсии устанавливают на основе клинических проявлений, данных электроэнцефалограммы, МРТ головного мозга.

**Лечение:** противоэпилептические препараты, при их неэффективности применяют хирургические методы [6].

Лечение головокружения во многом определяется его причиной и предусматривает соблюдение специальной диеты, выполнение упражнений для тренировки вестибулярного аппарата, использование лекарственных препаратов, в некоторых случаях — хирургическое вмешательство. Кроме того, важную роль играет симптоматическая терапия. Она подразумевает использование средств, уменьшающих интенсивность головокружения и сопутствующих вегетативных реакций. С этой целью применяют бетагистина дигидрохлорид (Бета-серк, Вестибо, Вестинорм). Препарат, селективно блокируя  $H_3$ -рецепторы ЦНС, увеличивает высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний пресинаптической мембраны. Это приводит к запуску двух механизмов:

- повышению уровня гистамина, что дает мощный эффект вазодилатации сосудов внутреннего уха;
- повышению уровня серотонина в стволе мозга, что тормозит активность вестибулярных ядер.

За счет эффектов двойного действия бетагистина дигидрохлорид применим при любом головокружении как центрального, так и периферического генеза, так как он:

- улучшает микроциркуляцию лабиринта, усиливает кровоток в ВББ, не влияя при этом на уровень системного АД;
- устраняет/уменьшает частоту и тяжесть приступов головокружения;
- устраняет кохлео-вестибулярные нарушения.

Эффективное действие бетагистина дигидрохлорида обусловлено стимуляцией нейропластичности, что сопровождается активацией центральной компенсации, а также отсутствием седативного эффекта. При укачивании лучше применять цинаризин, так как он дополнительно обладает седативным действием.

Таким образом, в данной лекции описаны основные причины развития и подтипы головокружения, особенности возникновения и течения системного (истинного, вестибулярного) и несистемного головокружения; типы вестибулярных рефлексов; алгоритмы диагностики и лечебной тактики. Данная информация будет полезна врачам-невропатологам, врачам общей практики и другим специалистам для дифференцированного подхода к диагностике и лечению разных видов головокружения.

## Литература

1. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 124—128.
2. Волошина Н. П., Левченко И. Л. Применение препарата Вестинорм у больных с головокружениями вследствие хронической вертебробазилярной сосудистой недостаточности // Межд. невролог. — 2007. — № 5 (15). — С. 37—43.
3. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение: Пер. с англ. — М., 2010. — 210 с.
4. Головокружение: Пер. с англ. под ред. М. Р. Дикса, Дж. Д. Худа. — М.: Медицина, 1987. — 480 с.
5. Ворлоу Ч. П., Денис М. С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных: Пер. с англ. — СПб: Политехника, 1998. — 629 с.
6. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. — М. Ассоциация медицинских обществ по качеству, 2009. — С. 1040.
7. Фломин Ю. В., Гаврилив И. Р., Войнилович Л. В. Головокружение: определение подтипа и основные лечебные подходы // Межд. невролог. — 2012. — № 5 (51). — С. 178—183.
8. Шеремет А. С. Головокружение как признак поражения вестибулярного анализатора // Головокружение. — 2001. — Т. 4, № 15. — С. 3—9.
9. Яхно Ю. К., Егоров В. И. Проблемы диагностики перилимфатических фистул лабиринта // Вестн. оториноларингол. — 2001. — № 6. — С. 4—5.
10. Agrawal Y., Carey J. P., Della Santina C. C. et al. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001—2004 // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169(10). — P. 938—944.
11. Caplan L. R., Wityk R. J., Glass T. A. et al. New England Medical Center Posterior Circulation Registry // Ann. Neurol. — 2004. — Vol. 56. — P. 389—398.
12. Cha Y. H., Lee H., Santell L. S., Baloh R. W. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients // Cephalalgia. — 2009. — Vol. 29(5). — P. 550—555.
13. Eggers S. D. Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2006. — N 6(2). — P. 106—115.
14. Lempert T., Neuhauser H., Daroff R. B. Vertigo as a symptom of migraine // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2009. — 1164. — P. 242—251.
15. McLautin J. W. Episodic vertigo // Current Diagnosis-3 / Ed. by H. F. Conn, R. B. Conn Jr. — Saunders W. B. Company. Conn & Conn, 1971. — P. 861.
16. Neuhauser H., Leopold M., von Brevern M. et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo // Neurology. — 2001. — Vol. 56. — P. 436—441.
17. Post R. E., Dickerson L. M. Dizziness: a diagnostic approach // Am. Fam. Physician. — 2010. — Vol. 82(4). — P. 361—368.
18. Rubin D. I., Cheshire W. P. Evaluation of «dizziness» in the neurology office // Semin. Neurol. — 2011. — Vol. 31. — P. 29—41.
19. Samy H. M. Dizziness, vertigo, and imbalance // Medscape. — 2010. — Режим доступу <http://emedicine.medscape.com/article/1159385-overview>.
20. Strupp M., Brandt T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2009. — N 2(4). — P. 223—239.

В. О. ЯВОРСЬКА, Г. В. ГРЕБЕНЮК, О. Л. ПЕЛЕХОВА,  
О. Б. БОНДАР, С. В. ФЕДОРЧЕНКО, Т. І. ЧЕРНИШОВА

Харківська медична академія післядипломної освіти

## Запаморочення. Причини, механізми, корекція

Наведено дані щодо клінічних виявів найпоширеніших типів запаморочення в загальноклінічній практиці і структурі неврологічної допомоги. Запаморочення — часта і поширена скарга, яка впливає на якість життя внаслідок суб'єктивної тяжкості та порушення соціального функціонування. Визначено багато причин як соматичного, так і неврологічного профілю, які обумовлюють порушення функціонування системи рівноваги. Існують два принципово різних підходи до класифікації вестибулярних синдромів: залежно від рівня ураження (периферичний або центральний) та нозології. Акцентовано увагу на алгоритмах діагностики запаморочення і лікувальної тактиці, яка багато в чому визначається причиною запаморочення. Хворі із запамороченням потребують професійної допомоги лікаря-невропатолога. Своєчасна діагностика запаморочення з правильною оцінкою результатів клінічного обстеження та аналізом взаємозв'язків вестибулярних утворень зі слуховою, окооруховою та спинно-мозочковою системами визначає ефективність лікувально-реабілітаційних заходів.

**Ключові слова:** системне запаморочення, несистемне запаморочення, вестибулоокулярний рефлекс, вестибулоспінальний рефлекс.

V. O. YAVORSKA, G. V. GREBENYUK, O. L. PELEKHOVA,  
O. B. BONDAR, S. V. FEDORCHENKO, T. I. CHERNYSHOVA

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

## Dizziness. Causes, mechanisms, correction

This article is devoted to a brief analysis and systematization of the clinical manifestations of the most common types of dizziness in general clinical practice and in the structure of neurological care. Dizziness is one of the most frequent and common complaints among patients, affecting the quality of life due to the severity of subjective and social dysfunction. We have defined many physical causes as well as neurological once, causing the disruption of the functioning of the system of equilibrium. There are two fundamentally different approaches to the classification of vestibular syndromes: the one is used by the level of damage — the peripheral or central; the other is based on the nosological principle. The attention is focused on the algorithms of diagnosis and treatment tactics of dizziness. The last mainly determined by dizziness. In general, patients with dizziness need professional help of neurologist because timely diagnostics of dizziness with the correct evaluation of the results of clinical examination and analysis of the relationship of vestibular formations with hearing, eye-motor and spinal cerebellar systems leads to further effectiveness of treatment and rehabilitation.

**Key words:** vertigo, non-systemic dizziness, vestibular-ocular reflex, vestibular-spinal reflex.



К. В. АНТОНЕНКО, Л. І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця, Київ

## Ішемічний інсульт у басейні задньої мозкової артерії: особливості клінічних виявів та наслідки

**Мета** — дослідити особливості клінічної картини, когнітивних розладів (КР) та динаміки неврологічного дефіциту протягом року у хворих з ішемічним інсультом у басейні задньої мозкової артерії (ЗМА).

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-неврологічне обстеження 74 пацієнтів з гострим інфарктом у басейні ЗМА віком від 36 до 85 років (середній вік —  $62,1 \pm 11,2$  року), тривалість спостереження — 1 рік. Оцінювали динаміку неврологічного статусу, КР та функціонального відновлення за допомогою шкал Національного інституту здоров'я США (NIHSS), В. Hoffenberth та співавт. (1990), MMSE, шкали депресії Бека, модифікованої шкали Ренкіна.

**Результати.** В неврологічному статусі пацієнтів реєстрували системне запаморочення (87,8%), зорово-просторові порушення (87,8%) з розвитком гомонімної геміанопсії (86,2%), верхньої квадрантної (9,2%) або нижньої квадрантної геміанопсії (4,6%), зорову агнозію (6,8%), зоровий неглект (13,5%), головний біль (48,6%), чутливі (12,3%) та рухові розлади (16,2%). У групі пацієнтів з ураженням потиличної ділянки загальна оцінка КР за шкалою MMSE становила у середньому ( $28,1 \pm 2,3$ ) бала, у разі поєднаного ураження потиличної та скроневої часток головного мозку — ( $25,4 \pm 1,9$ ) бала ( $p < 0,001$ ). Поєднані ішемічні інсульти в басейні ЗМА порівняно з ізольованими кірковими характеризувалися вищим фоновим рівнем неврологічного дефіциту як за шкалою NIHSS, так і за шкалою В. Hoffenberth та співавт. (відповідно ( $10,1 \pm 1,6$ ) і ( $6,3 \pm 2,0$ ) бала,  $p < 0,001$  та ( $16,6 \pm 2,8$ ) і ( $10,6 \pm 2,8$ ) бала,  $p < 0,001$ ). Наприкінці курсу лікування частка пацієнтів з несприятливим функціональним наслідком серед хворих з поєднаним ішемічним інсультом у басейні ЗМА становила 63,3% проти 22,7% ( $p = 0,001$ ) серед хворих з унілатеральним кірковим інсультом, через 3 міс — 30,0 і 9,1% ( $p = 0,029$ ), через рік — 14,3 та 4,5%.

**Висновки.** Серед клінічних симптомів при ішемічних інсультах у басейні ЗМА переважають зорово-просторові порушення та системне запаморочення. Поєднане ураження потиличної і скроневої часток головного мозку характеризується вираженішими КР. Вищий фоновий рівень неврологічного дефіциту та гірші клінічні наслідки спостерігали у пацієнтів з білатеральним ураженням обох ЗМА, а також з поєднаним ураженням кортикальних та глибинних структур території кровопостачання ЗМА.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, задня мозкова артерія, клінічна картина, когнітивні розлади.

Інфаркти у вертебробазиллярному басейні (ВББ) відрізняються за етіологією, механізмом розвитку, клінічним перебігом. Частка ішемічних інсультів у басейні задньої мозкової артерії (ЗМА) становить від 5—10 до 25% усіх ішемічних інсультів [5, 8, 10, 14]. У клінічній картині можуть виявлятися симптоми ураження середнього мозку, таламуса, півкуль головного мозку, які не завжди своєчасно

розпізнаються пацієнтами, їх родичами та лікарями загальної практики. Це пов'язано з тим, що рухового дефіциту, з яким нерідко асоціюють інсульт, у разі зазначеної локалізації найчастіше або взагалі немає, або він нерізко виражений [2]. Відомо, що когнітивні розлади (КР) після перенесеного інсульту збільшують ризик несприятливих наслідків інфаркту мозку, посилюють ступінь інвалідації хворих, значно утруднюють процес реабілітації. Однак ступінь вираження нейропсихологічних

© К. В. Антоненко, Л. І. Соколова, 2015

розладів, асоційованих з інфарктом у басейні ЗМА, вивчено недостатньо. В літературі трапляються поодинокі описи клінічних випадків.

Часові показники, основні показання до застосування внутрішньовенного тромболізу при ішемічних інсультах у басейні ЗМА та у каротидному басейні ідентичні. Однак оцінка неврологічного дефіциту за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS), яка є одним із критеріїв відбору пацієнтів для тромболітичної терапії, не повною мірою відображує тяжкість стану хворого з ішемічним інсультом у басейні ЗМА. Тому внутрішньовенну тромболітичну терапію у таких хворих застосовують недостатньо широко [9]. Немає чітких рекомендацій щодо часових меж при проведенні внутрішньоартеріального тромболізу в пацієнтів з ураженням ЗМА [15].

Традиційно ішемічні інсульти у ВББ асоціювалися з несприятливими наслідками [12, 20], однак у недавніх великих дослідженнях 30-денна летальність була низькою, а функціональні наслідки — сприятливими [4, 5, 19]. Рівень смертності значно вищий у пацієнтів з поєднаним ураженням кортикальних та глибинних структур ЗМА. При тривалому спостереженні за пацієнтами випадіння поля зору, а також поведінкові розлади та КР залишаються основними скаргами більшості хворих. Нерідко руховий дефіцит та дефіцит чутливості швидко минають [16].

**Мета роботи** — дослідити особливості клінічної картини, когнітивних розладів та динаміки неврологічного дефіциту протягом року у хворих з ішемічним інсультом в басейні задньої мозкової артерії.

### Матеріали і методи

Проведено клініко-неврологічне та нейровізуалізаційне обстеження 74 пацієнтів (48 чоловіків та 26 жінок) з гострим ішемічним інсультом у басейні ЗМА віком від 36 до 85 років (середній вік —  $(62,1 \pm 11,2)$  року). Тривалість спостереження — 1 рік.

Усі хворі були госпіталізовані в перші 6—24 год від появи первинних симптомів інсульту. Клініко-неврологічне обстеження передбачало вивчення анамнезу і темпу розвитку інсульту. Аналізували чинники ризику виникнення ішемічних інсультів, соматичний та неврологічний статус пацієнтів на момент госпіталізації. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали під час госпіталізації, на 18-ту—21-шу добу, через 3 міс та один рік за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) [7] і за шкалою В. HOFFENBERG та співавт. (1990) [13]. Для оцінки ступеня відновлення неврологічних функцій використовували модифіковану шкалу Ренкіна [18] з діапазоном значень від 0 до 6 балів (норма — 0). Сприятливий функціональний наслідок за модифікованою шкалою Ренкіна відповідав 0—2 балам, несприятливий — 3—6 балам.

Ішемічне вогнище в усіх хворих верифіковане за допомогою спіральної комп'ютерної томографії

та/або магнітно-резонансної томографії головного мозку в T1-, T2- і дифузійно-зваженому режимі. Визначали локалізацію інфарктних вогнищ та їх розмір. Функціональний стан магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі та інтракраніальних артерій досліджували за допомогою транскраніальної доплерографії (в усіх пацієнтів) і триплексного доплерівського сканування (у 64 % пацієнтів) (Multigon 500M; Ultima PA «Радмір» (L = 5—10/40 E; p = 2—3/20 E; Logic 400 Pro series). 18 пацієнтам проведено церебральну ангиографію в умовах нейрохірургічного стаціонару.

Патогенетичні підтипи ішемічного інсульту визначали за критеріями TOAST [3]. Когнітивний статус аналізували за допомогою шкали MMSE [11]. Інтерпретацію даних за цією шкалою здійснювали згідно з методичними рекомендаціями [1]. Максимальний результат за MMSE — 30 балів, 28—30 балів — немає когнітивних порушень, 24—27 балів — когнітивне зниження, 20—23 бали — легка деменція, 11—19 балів — помірна деменція,  $\leq 10$  балів — виражена деменція.

Для виявлення післяінсультної депресії наприкінці гострого періоду використовували шкалу депресії Бека. Сума 10—15 балів відповідала легкій депресії, 16—18 балів — помірній, понад 19 балів — вираженій депресії [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою непараметричних тестів та програм статистичного аналізу Microsoft Office Excel 2007, програми SPSS Statistics 17,0. Для перевірки гіпотези про різницю між групами хворих застосовували  $\chi^2$ -тест Пірсона, критерій Вілкоксона, U-критерій Манна—Уїтні. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

У хворих переважали кортикальні ішемічні інсульти (у 44 пацієнтів) з ізольованим ураженням потиличної (25 хворих) або потиличної та медіобазальних відділів скроневих часток головного мозку (19 хворих). У 26 (35,1 %) пацієнтів виявлено кортикальні та глибокі інфаркти (з додатковим залученням таламуса та/або середнього мозку), у 4 (5,4 %) — білатеральні інфаркти обох ЗМА. Провідними чинниками ризику розвитку ішемічного інсульту в басейні ЗМА були артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет (табл. 1).

Найчастіше виявляли атеротромботичний (45,9 %) та кардіоемболічний (33,8 %) підтипи ішемічного інсульту, у 12,2 % пацієнтів — лакунарний підтип. У 6 хворих ішемічний інсульт розвинувся на тлі мігренозного нападу.

У неврологічному статусі реєстрували системне запаморочення (87,8 %), зорово-просторові порушення (87,8 %) з розвитком гомонімної геміанопсії (86,2 %), верхньої квадрантної (9,2 %) або нижньої квадрантної геміанопсії (4,6 %), зорову агнозію

(6,8%), зоровий неглект (13,5%), головний біль (48,6%), чутливі (12,3%) та рухові розлади (16,2%). При лівобічній локалізації вогнища інфаркту розвивалися сенсорна афазія (6,5%), амнестична афазія (3,1%), алексія (3,1%). У хворих з двобічним ішемічним інфарктом у басейні кровопостачання обох ЗМА та ураженням середнього мозку внаслідок гострої емболічної оклюзії основної артерії клінічна картина маніфестувала кірковою сліпотю, окоруховими розладами, амнезією, галюцинаціями, розладами сну. Ще в одного пацієнта поширення інфарктного вогнища на медіобазальні відділи скроневої частки півкуль головного мозку зумовило виникнення амнезії, розладів пам'яті за типом корсаківського синдрому, емоційно-афективних порушень.

У групі пацієнтів з ураженням потиличної ділянки загальна оцінка КР за шкалою MMSE становила у середньому (28,1 ± 2,3) бала. У 10 (41,7%) пацієнтів

відзначено відхилення за субтестом «увага та рахування». У пацієнтів з поєднаним ураженням потиличної та скроневої часток головного мозку КР були вираженішими (загальна оцінка за шкалою MMSE — (25,4 ± 1,9) бала,  $p < 0,001$ ). Легку післяінсультну депресію за шкалою депресії Бека виявлено лише у 3 пацієнтів з нелакунарними поєднаними ішемічними інсультами із залученням як кортикальних, так і глибоких структур.

Через 3 міс після інсульту спостерігали достовірне поліпшення загального бала когнітивних показників за шкалою MMSE ( $p = 0,005$ ), переважно за рахунок поліпшення уваги ( $p = 0,002$ ). Через рік середній бал порівняно з попереднім клінічним спостереженням залишався незмінним.

Поєднані ішемічні інсульти в басейні ЗМА (кортикальні та глибокі, а також білатеральні) порівняно з ізольованими кірковими характеризувалися вищим фоновим рівнем неврологічного дефіциту як за шкалою NIHSS, так і за шкалою B. Hoffenberth та співавт. (відповідно (10,1 ± 1,6) і (6,3 ± 2,0) бала,  $p < 0,001$  та (16,6 ± 2,8) і (10,6 ± 2,8) бала,  $p < 0,001$ ), та асоціювалися з гіршими клінічними наслідками. Наприкінці курсу лікування частка пацієнтів з несприятливим функціональним наслідком становила 63,3%, через 3 міс зменшилася до 30,0%, а через рік — до 14,3% порівняно з хворими з унілатеральними кірковими інсультами — 22,7, 9,1 і 4,5% відповідно (рисунок).

Таблиця 1

#### Чинники ризику розвитку ішемічного інсульту в басейні задньої мозкової артерії

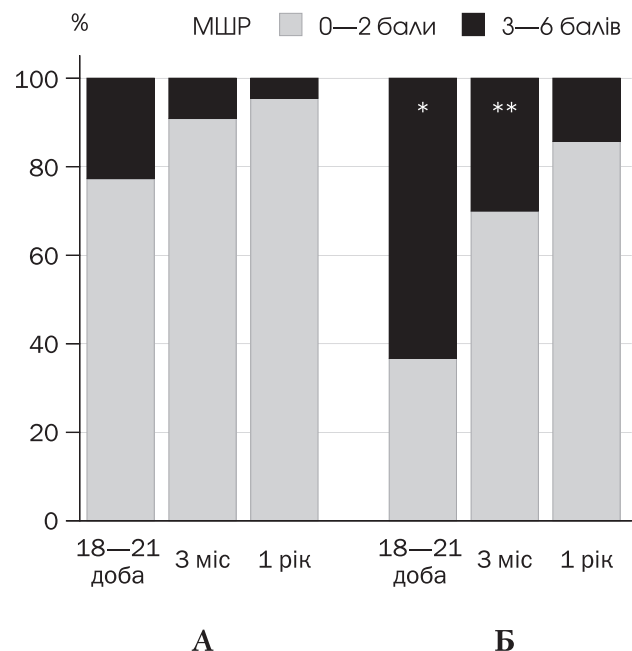
Чинник	Кількість хворих
Артеріальна гіпертензія	61 (82,4%)
Фібриляція передсердь	25 (33,8%)
Ішемічна хвороба серця	23 (31,1%)
Цукровий діабет	18 (24,3%)
Транзиторні ішемічні атаки в анамнезі	9 (12,2%)
Мігрень	12 (16,2%)
Інфаркт міокарда в анамнезі	4 (5,4%)
Тютюнопаління	33 (44,6%)
Надлишкова маса тіла	18 (24,3%)
Зловживання алкоголем	17 (23,0%)

Таблиця 2

#### Показники когнітивної функції за шкалою MMSE у хворих після ішемічного інсульту в басейні задньої мозкової артерії, бали

Показник	Гострий період	Через 3 міс	Через 1 рік
Орієнтування	9,5 ± 0,1	9,6 ± 0,1	9,5 ± 0,2
Запам'ятовування	2,7 ± 0,0	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,6
Увага та рахування	3,4 ± 0,0	4,5 ± 0,2*	4,4 ± 0,9
Згадування	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,1	2,5 ± 0,7
Мовлення та праксис	8,6 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,7 ± 0,8
Загальний бал	26,7 ± 0,5	28,1 ± 0,3*	27,9 ± 1,9

\* Різниця щодо показників когнітивної функції у гострий період інсульту статистично значуща ( $p < 0,05$ ).



Різниця щодо пацієнтів з ізольованим ішемічним інсультом статистично значуща: \*  $p = 0,001$ ; \*\*  $p = 0,029$ .

**Рисунок.** Функціональний наслідок за модифікованою шкалою Ренкіна в динаміці у групі пацієнтів з ізольованим (А) та поєднаним (Б) ішемічним інсультом у басейні задньої мозкової артерії

## Висновки

Серед клінічних симптомів при ішемічних інсультах у басейні задньої мозкової артерії переважали зорово-просторові порушення та системне запаморочення. Поєднане ураження потиличної та скроневі часток головного мозку характеризувалося вираженішими

когнітивними розладами. Вищий фоновий рівень неврологічного дефіциту та гірші клінічні наслідки спостерігали у пацієнтів з білатеральним ураженням обох задніх мозкових артерій, а також з поєднаним ураженням кортикальних та глибинних структур території кровопостачання задньої мозкової артерії.

## Література

1. Міщенко Т. С., Шестопалова Л. Ф., Тріщинська М. А. Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку: Метод. рекомендації. — Х.: Віпол, 2008. — 36 с.
2. Хасанов И. А., Богданов Э. И. Ишемический инсульт в бассейне задних мозговых артерий: проблемы диагностики, лечения // *Практ. мед.* — 2013. — Т. 1, № 1—2 (69). — С. 101—104.
3. Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 35—41.
4. Akhtar N., Kamran S. I., Deleu et al. Ischemic posterior circulation in state of Qatar // *Eur. J. Neurol.* — 2009. — Vol. 16 (9). — P. 1004—1009.
5. Arboix A., Arbe G., Garcia-Eroles L. et al. Infarctions in the vascular territory of the posterior cerebral artery: clinical features in 232 patients // *BMC*. — 2011. — Vol. 4 (329) — 7 p.
6. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psych.* — 1961. — Vol. 4 (6). — P. 561—571.
7. Biller J., Love B. B., Marc E. E. et al. Spontaneous improvement after acute ischemic stroke. A pilot study // *Stroke*. — 1990. — Vol. 21 (7). — P. 1008—1012.
8. Brandt T., Steinke W., Thie A. et al. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome // *Cerebrovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10. — P. 170—172.
9. Breuer L., Huttner H. B., Jentsch K. et al. Intravenous thrombolysis in posterior cerebral artery infarctions // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 31. — P. 448—454.
10. Finelli P. Neuroimaging in acute Posterior cerebral artery infarction // *The Neurologist*. — 2008. — Vol. 14. — P. 170—180.
11. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psych. Res.* — 1975. — Vol. 12 (3). — P. 189—198.
12. Jones H. R., Millikan C. H., Sandok B. A. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction // *Stroke*. — 1980. — Vol. 11. — P. 173—177.
13. Hoffenberth B., Brune G. G., Sitzer G., Weger H. D. Vascular Brainstem Disease. — Workshop VIII, Basel, 1990. — 282 p.
14. Krings T., Noelchen D., Mull M. et al. The hyperdense posterior cerebral artery sign // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 399—403.
15. Meier N., Fisher U., Schroth G. Outcome after thrombolysis for acute isolated posterior cerebral artery occlusion // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 328. — P. 1074—1080.
16. Ntaios G., Spengos K., Vemou A. M. et al. Long-term outcome in posterior cerebral artery stroke // *Europ. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 79—88.
17. Park K. C., Yoon S. S., Rhee H. Y. Executive dysfunction associated with stroke in the posterior cerebral artery territory // *J. Clin. Neurosci.* — 2011. — Vol. 18 (2). — P. 203—208.
18. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis // *Scott. Med. J.* — 1957. — Vol. 2. — P. 200—215.
19. Tao W. D., Kong F. Y., Hao Z. L. et al. One-year case fatality and disability after posterior circulation infarction in a Chinese hospital-based stroke study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 29 (4). — P. 376—381.
20. Zeumer H., Freitag H. — J., Zanells F. et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke // *Neuroradiol.* — 1993. — Vol. 35. — P. 159—162.

Е. В. АНТОНЕНКО, Л. И. СОКОЛОВА

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

## Ишемический инсульт в бассейне задней мозговой артерии: особенности клинических проявлений и последствия

**Цель** — исследовать особенности клинической картины, когнитивных расстройств (КР) и динамики неврологического дефицита на протяжении года у больных с ишемическим инсультом в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА).

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-неврологическое обследование 74 пациентов с острым инфарктом в бассейне ЗМА в возрасте от 36 до 85 лет (средний возраст —  $(62,1 \pm 11,2)$  года). Длительность наблюдения — 1 год. Оценивали динамику неврологического статуса, КР и функционального восстановления с помощью шкал Национального института здоровья США (NIHSS), В. Hoffenberth и соавт. (1990), MMSE, шкалы депрессии Бека, модифицированной шкалы Ренкина.

**Результаты.** В неврологическом статусе пациентов выявляли системное головокружение (87,8%), зрительно-пространственные нарушения (87,8%) с развитием гомонимной гемианопсии (86,2%), верхней квадрантной

(9,2%) или нижней квадрантной гемианопсии (4,6%), зрительную агнозию (6,8%), зрительный неглект (13,5%), головную боль (48,6%), чувствительные (12,3%) и двигательные нарушения (16,2%). В группе пациентов с поражением затылочной области общая оценка КР по шкале MMSE составила в среднем (28,1±2,3) балла, в случае сочетанного поражения затылочной и височной долей головного мозга — (25,4±1,9) балла ( $p < 0,001$ ). Сочетанные ишемические инсульты в бассейне ЗМА по сравнению с изолированными корковыми характеризовались более высоким фоновым уровнем неврологического дефицита как по шкале NIHSS, так и по шкале B. Hoffenberth и соавт. (соответственно (10,1±1,6) и (6,3±2,0) балла,  $p < 0,001$  и (16,6±2,8) и (10,6±2,8) балла,  $p < 0,001$ ). В конце курса лечения доля пациентов с неблагоприятным функциональным исходом среди больных с сочетанным ишемическим инсультом в бассейне ЗМА составила 63,3 по сравнению с 22,7% ( $p = 0,001$ ) среди больных с унилатеральным корковым инсультом, через 3 мес — 30,0 и 9,1% ( $p = 0,029$ ), через год — 14,3 и 4,5%.

**Выводы.** Среди клинических симптомов при ишемических инсультах в бассейне ЗМА преобладают зрительно-пространственные нарушения и системное головокружение. Сочетанное поражение затылочной и височной долей головного мозга характеризуется более выраженными КР. Более высокий фоновый уровень неврологического дефицита и более выраженные клинические последствия наблюдали у пациентов с двусторонним поражением обеих ЗМА, а также с сочетанным поражением корковых и глубинных структур территории кровоснабжения ЗМА.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, задняя мозговая артерия, клиническая картина, когнитивные расстройства.

K. V. ANTONENKO, L. I. SOKOLOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Ischemic stroke in the vascular territory of the posterior cerebral artery: clinical manifestations and consequences

**Objective** — to investigate peculiarities of clinical picture, cognitive disorders and dynamics of neurologic deficit recovery during 1-year period of follow-up in patients with ischemic stroke in the vascular territory of the posterior cerebral artery (PCA).

**Methods and subjects.** The clinical and neurological examinations of 74 patients with acute PCA infarct aged 36 to 85 years (mean age — (62.1±11.2) years) were carried out. Patients were prospectively followed during 1-year after stroke. It was evaluated the dynamics of patients' neurological deficit, cognitive disorders and functional recovery using scales NIHSS, B. Hoffenberth et al. (1990), MMSE, Beck Depression Inventory, modified Rankin Scale.

**Results.** In clinical picture prevailed vertigo (87.8%), visual-spatial disorders (87.8%) such as homonymous hemianopsia (88.2%), upper quadrant (9.2%) or lower quadrant hemianopsia (4.6%), visual agnosia (6.8%), visual neglectus (13.5%), headache (48.6%), sensory (12.3%) and motor disturbances (16.2%). In the group of patients with the lesion of the occipital region the overall evaluation of cognitive disorders using MMSE was in average 28.1±2.3 points, in the case of combined lesions of the occipital and temporal lobes of the brain — 25.4±1.9 points ( $p < 0,001$ ). Combined PCA infarcts were characterized by higher background neurological deficit in comparison with isolated cortical lesions with the use of NIHSS and B. Hoffenberth et al. scales (10.1±1.6 versus 6.3±2.0;  $p < 0,001$ ) and (16.6±2.8 versus 10.6±2.8;  $p < 0,001$ ), accordingly. After the course of treatment the number of patients with unfavorable functional outcome among patients with combined PCA infarcts was 63.3% compared to 22.7% ( $p = 0,001$ ) with pure cortical-only stroke, at 3 months — 30.0% compared to 9.1% ( $p = 0,029$ ), and after 1-year — 14.3% compared to 4.5%, accordingly.

**Conclusions.** Visual-spatial disorders and vertigo dominate among clinical symptoms of ischemic PCA strokes. The combined lesion of the occipital and temporal lobes is characterized by more evident cognitive disorders. A higher background level of neurological deficits and worse clinical outcome were observed in patients with bilateral involvement of both PCA and also in combined cortical and deep PCA infarcts.

**Key words:** ischemic stroke, posterior cerebral artery, clinical manifestation, cognitive disorders.



Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

## Неврологічне та функціональне відновлення після ішемічного інсульту в різні періоди: зв'язок з рівнем нейроспецифічного маркера S-100

**Мета** — встановити зв'язок між рівнем маркера гліального пошкодження S-100 у сироватці крові хворих у перші 7 діб після розвитку ішемічного інсульту та його наслідками в гострий і віддалений період.

**Матеріали і методи.** Обстежено 48 хворих (28 чоловіків і 20 жінок) віком від 45 до 73 років (середній вік —  $57,7 \pm 3,2$  року). Неврологічний дефіцит визначали за шкалою NIHSS у динаміці гострого періоду та через один рік після інсульту. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартел через рік після інсульту. Концентрацію білка S-100 у сироватці крові визначали за допомогою кількісного імуноферментного аналізу в 1-шу, на 3-тю та 7-му добу.

**Результати.** У хворих з неврологічним поліпшенням у гострий післяінсультний період (з 3-ї до 7-ї доби) концентрація білка S-100 зменшується більше, ніж у хворих з погіршенням та фатальними наслідками. У разі зменшення вмісту білка S-100 у зазначений період на 32,3% прогноз перебігу інсульту сприятливий. Рівень білка S-100 на 7-му добу достовірно корелює зі ступенем відновлення неврологічних функцій на 21-шу добу ( $r = +0,68$ ), а на 3-тю добу — зі ступенем функціональної неспроможності за індексом Бартел через рік після інсульту.

**Висновки.** Динаміка рівня білка S-100 у перші 7 діб гострого періоду дає змогу не лише судити про перебіг та ступінь регресу неврологічних порушень у гострий період, а і прогнозувати функціональні наслідки через рік після судинної катастрофи.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, динаміка концентрації S-100, індекс Бартел.

При гострому порушенні мозкового кровообігу численні біохімічні та імунологічні реакції залучаються в ішемічний каскад, унаслідок цього відбувається вторинне церебральне ушкодження.

Надійним критерієм порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), яке спостерігається у разі ішемії та гіпоксії, вважають підвищення в периферичній крові і спинномозковій рідині нейроспецифічних білків (НСБ) або антигенів, які маркують майже всі типи клітин нервової тканини та окремі ділянки нейронів [4, 10, 13]. Зокрема це стосується білка S 100, маркера глії, з низькою молекулярною масою (близько 10,5 кДа) із сімейства білків, які

зв'язують кальцій. Дослідження вмісту цього білка в сироватці крові широко застосовують, оскільки він досить стабільний і на його визначення не впливає гемоліз [11, 12].

Багато робіт, особливо виконаних у 1990-ті роки, присвячено вивченню інформативності білка S-100 як гліального маркера тяжкості церебрального ішемічного пошкодження та його значенню для короткочасного клінічного прогнозу [6, 8]. Прогностичну роль білка S-100 продовжують досліджувати [3, 13]. Вважають, що його рівень у сироватці крові в перші 12—24 год після появи симптомів інсульту дає змогу прогнозувати злоякісний перебіг інфаркту мозку, летальний наслідок, отримати уявлення про розмір вогнища інфаркту, пов'язаний

© Т. М. Черенко, 2015

Таблиця 1

## Розподіл хворих за басейном ураження при різних підтипах інсульту

Підтип інсульту	Ліва середня мозкова артерія	Права середня мозкова артерія	Вертебробазиллярний басейн	Усього
Атеротромботичний	7 (36,8%)	4 (21,1%)	8 (42,1%)	19 (39,6%)
Кардіоемболічний	6 (42,9%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	14 (29,2%)
Лакунарний	3 (20,0%)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	15 (31,3%)
Усього	16 (33,3%)	12 (25,0%)	20 (41,7%)	48

з неврологічним статусом при госпіталізації. Вміст білка S-100 відрізняється у хворих з інсультом і транзиторною ішемічною атакою [3, 5, 11]. Обговорюється інформативність цього білка для встановлення анатомічної локалізації ушкодження. Зв'язок між рівнем білка S-100 у динаміці гострого періоду та наслідками інсульту, особливо віддаленими, мало вивчено [13, 14].

**Мета роботи** — встановити зв'язок між рівнем маркера гліального пошкодження S-100 у сироватці крові хворих у перші 7 діб після розвитку ішемічного інсульту та його наслідками в гострий і віддалений період.

**Матеріали і методи**

Обстежено 48 хворих (28 чоловіків і 20 жінок) віком від 45 до 73 років (середній вік —  $(57,7 \pm 3,2)$  року), які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

У хворих оцінювали неврологічний дефіцит за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [9] у динаміці гострого періоду (у 1-шу, на 3-тю, 7-му та 21-шу добу) та через один рік. Функціональне відновлення оцінювали за індексом Бартел [7] через рік після інсульту.

Взяття венозної крові здійснювали в перші 12—24 год після розвитку інсульту. Концентрацію білка S-100 у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів для кількісного імуноферментного аналізу CanAg S-100 EIA (CanAg Diagnostics AB, Гетебург, Швеція) за методикою М. І. Лісяного та співавт. [2]. Контролем слугували сироватки 25 здорових донорів.

Критерієм залучення у дослідження були підтверджені за допомогою методу нейровізуалізації (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) діагноз первинного ішемічного інсульту в першу добу після його розвитку. Критерії вилучення: геморагічний інсульт, супутні системні запальні захворювання, онкопатологія.

Базисну та диференційовану терапію проводили згідно із сучасним вітчизняним протоколом лікування хворих з ішемічним інсультом. Тромболітичну терапію не застосовували.

У 19 (39,6%) хворих діагностовано атеротромботичний підтип інсульту (АТ), у 14 (29,2%) — кардіоемболічний (КЕ), у 15 (31,2%) — лакунарний підтип

(ЛАК). Судинна подія сталася у каротидному басейні у 28 (58,3%) хворих (у 16 (33,3%) — у басейні лівої середньої мозкової артерії, у 12 (25,05) — у басейні правої середньої мозкової артерії), у вертебробазиллярному басейні — у 20 (41,7%). Дані щодо співвідношення басейнів ураження при різних підтипах інсульту наведено в табл. 1.

Тяжкість неврологічних розладів у пацієнтів при госпіталізації становила 6—16 балів за шкалою NIHSS. Дані щодо ступеня неврологічного дефіциту в 1-шу добу наведено на рис. 1. Переважали пацієнти із середньою тяжкістю неврологічних розладів ( $\chi^2 = 14,0$ ,  $p = 0,001$ ).

Середній бал неврологічного дефіциту в 1-шу добу дорівнював  $10,58 \pm 0,34$ , на 3-тю добу —  $9,83 \pm 0,38$ , на 7-му добу —  $7,21 \pm 0,44$ , на 21-шу добу —  $5,79 \pm 6,0$ .

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17.0 for Windows. Застосовували дискриптивну статистику. Порівняння середніх значень виконували за допомогою параметричних та непараметричних методів залежно від характеру змінних. Кореляційний аналіз здійснювали за Пірсоном або Спірменом залежно від характеру змінних [1].

**Результати та обговорення**

В усі терміни обстеження середня концентрація білка S-100 перевищувала контрольний показник ( $(0,08 \pm 0,04)$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). У 1-шу добу після інсульту відзначено збільшення величини цього показника до  $(0,24 \pm 0,02)$  нг/мл (у середньому в  $(2,96 \pm 0,29)$  рази порівняно з контролем). На 3-тю добу концентрація S-100 продовжувала зростати в середньому до  $(1,21 \pm 0,098)$  нг/мл, досягаючи мак-

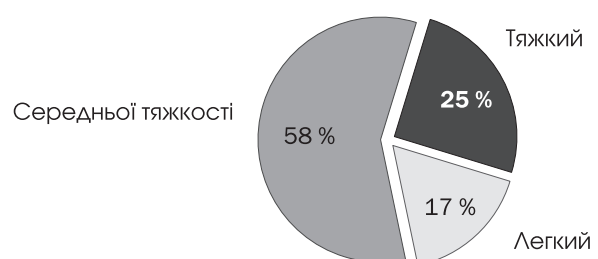


Рис. 1. Розподіл хворих на ішемічний інсульт за ступенем неврологічного дефіциту при госпіталізації

симуму, що, можливо, відображує особливості метаболізму та кінетику вивільнення нейроспецифічного білка з гліальних клітин при їх пошкодженні.

На 7-му добу рівень гліального маркера хоча і зменшувався, проте перевищував контрольний показник майже в 10 разів ( $0,75 \pm 0,08$  нг/мл) і достовірно був більшим за показник у 1-шу добу ( $p < 0,01$ ).

За середніми концентраціями білка S-100 хворі з різною тяжкістю неврологічного дефіциту не відрізнялися, однак їх показники достовірно перевищували аналогічні в контрольній групі (табл. 2).

На 3-тю добу концентрація білка S-100 досягла найвищих значень у групах хворих з тяжким та середньої тяжкості неврологічним дефіцитом. Виявлено достовірні відмінності за вмістом цього білка між групами хворих з різним ступенем тяжкості неврологічного дефіциту (див. табл. 2).

На 7-му добу спостерігали зниження вмісту білка S-100 у всіх групах хворих. Достовірну різницю щодо середньої концентрації виявлено для хворих з легким і тяжким ступенем неврологічних розладів.

Порівняння динаміки рівня білка S-100 у перші 7 діб гострого періоду ішемічного інсульту залежно від ступеня тяжкості неврологічного дефіциту свідчить, що при легких неврологічних розладах (які переважно виявили у хворих з лакунарними та малими кортикальними інфарктами) не було достовірної відмінності у 1-шу, на 3-тю та 7-му добу. Максимальна концентрація на 3-тю добу була характерна лише для хворих із середньотяжким і тяжким неврологічним дефіцитом.

Як відомо, позаклітинні рівні білка S-100 відіграють вирішальну роль у фізіологічній відповіді нервових клітин. Вивільнення гліального маркера в периферичну кров у надмірній концентрації (на відміну від наномолярних концентрацій, з якими пов'язують трофічний ефект на клітини) може призводити до гліальної активації та апоптозу. У нашому

дослідженні прогресивне підвищення концентрації білка S-100 у хворих зі значним неврологічним дефектом свідчить, імовірно, про масивне руйнування мембранної цілісності гліальних клітин, підвищення проникності ГЕБ та відображує реакцію астроглії на ішемію в процесі «доформування» інфарктного вогнища.

У 1-шу добу не відзначено достовірної різниці щодо концентрації нейробілка між хворими з різними патогенетичними варіантами інсульту. Середній вміст білка S-100 на 3-тю і 7-му добу був достовірно вищим у хворих з атеротромботичним ( $1,37 \pm 0,15$ ) та  $(0,87 \pm 0,15)$  нг/л відповідно) і кардіоемболічним ( $1,35 \pm 0,14$ ) та  $(0,84 \pm 0,14)$  нг/мл підтипами інсульту порівняно з пацієнтами з лакунарним інфарктом ( $0,58 \pm 0,14$ ) та  $(0,29 \pm 0,05)$  нг/мл), хоча різниця була недостовірною ( $p = 0,95$  та  $p = 0,89$  відповідно) (рис. 2).

Аналіз динаміки неврологічного стану на 21-шу добу показав, що неврологічні функції поліпшилися у 28 (58,3%) хворих, стан решти хворих суттєво не змінився або погіршився. Серед хворих з погіршенням неврологічного статусу четверо померли.

Не виявлено достовірних відмінностей щодо концентрації білка S-100 у 1-шу добу залежно від наслідків інсульту в гострий період. На 3-тю добу спостерігали достовірну відмінність за вмістом нейробілка між хворими з поліпшенням та несприятливими наслідками (табл. 3). Відзначено більше ніж 4-разове збільшення концентрації білка S-100 у групі пацієнтів з погіршенням порівняно з групою хворих з поліпшенням неврологічних функцій ( $p < 0,01$ ).

На 7-му добу виявлено достовірну відмінність за вмістом нейробілка між групами хворих зі значним відновленням неврологічних функцій ( $0,40 \pm 0,06$  нг/мл) та з несприятливими наслід-

Таблиця 2  
Вміст білка S-100 у сироватці крові у 1-шу та на 3-ю добу після ішемічного інсульту залежно від ступеня тяжкості неврологічних розладів ( $M \pm m$ ), нг/мл

Ступінь неврологічного дефіциту (за NIHSS)	1-ша доба	3-тя доба
Легкий	$0,20 \pm 0,03^*$	$0,37 \pm 0,07^*$
Середньої тяжкості	$0,21 \pm 0,02^*$	$1,16 \pm 0,11^{*\#}$
Тяжкий	$0,31 \pm 0,65^*$	$1,83 \pm 0,13^{*\#\&}$
Контроль	$0,08 \pm 0,03$	

\* Різниця щодо контролю статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

# Різниця щодо пацієнтів з легким неврологічним дефіцитом статистично значуща ( $p = 0,001$ ).

& Різниця щодо пацієнтів з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості статистично значуща ( $p = 0,001$ ).

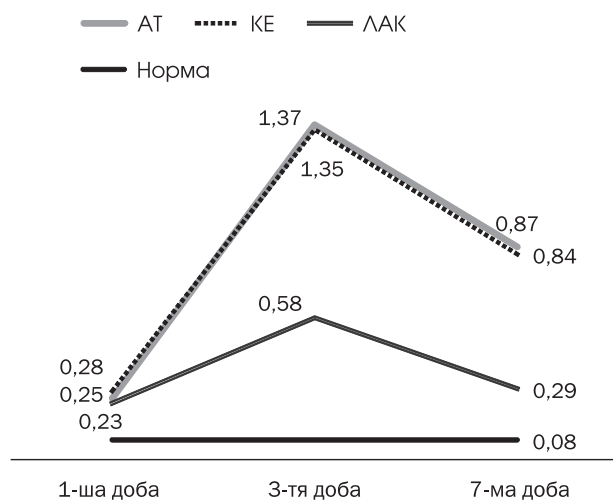


Рис. 2. Концентрація білка S-100 у хворих з різними підтипами ішемічного інсульту в динаміці гострого періоду

Таблиця 3

**Зв'язок між концентрацією білка S-100 на 3-тю добу після ішемічного інсульту та наслідками у гострий період**

Наслідки на 21-шу добу	Вміст білка S-100 на 3-тю добу, нг/мл
Поліпшення	1,03 ± 0,11
Без змін	1,33 ± 0,18
Погіршення	2,02 ± 0,16*
Без змін + погіршення	1,47 ± 0,16**
Контроль	0,08 ± 0,03

Різниця щодо пацієнтів з поліпшенням статистично значуща:  
\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$ .

ками ((1,86 ± 0,12) нг/мл), а й між хворими з поліпшенням та без суттєвої динаміки неврологічного статусу ((0,40 ± 0,06) та (1,07 ± 0,62) нг/мл,  $p = 0,001$ ), хоча показники у групах зменшилися порівняно з 3-ю добою.

Виявлена особливість підтверджується результатами кореляційного аналізу. Хоча середні концентрації білка S-100 були вищими на 3-тю добу, найтіснішу кореляцію між концентрацією білка та ступенем неврологічного дефіциту виявлено на 7-му добу ( $r = +0,85$ ). На 3-тю добу коефіцієнт кореляції становив  $r = +0,64$ . У 1-шу добу достовірної кореляції не відзначено ( $r = +0,162$ ).

Виявлена закономірність є наочною у разі зіставлення величини зменшення концентрації білка S-100 у період з 3-ї до 7-ї доби і наслідків ішемічного інсульту на 21-шу добу: у хворих з поліпшенням неврологічного стану — (57,17 ± 7,66)%, у хворих без змін — (18,50 ± 2,36)%, а у хворих з погіршенням неврологічних функцій — (7,23 ± 1,14)%.

Функціональні можливості хворих через рік після інсульту, які оцінювали за індексом Бартел, становили в середньому (65,3 ± 2,5) бала (39—95 балів), медіана значень — 64,5 бала.

За річний період спостереження після розвитку інсульту померло 4 хворих. Легкий ступінь дезадаптації виявлено у 7 (15,9%) хворих, помірну функціональну залежність (74—50 балів) — у 17 (38,6%), тяжку функціональну неспроможність (менше ніж 50 балів) — у 20 (45,5%).

Кореляційний аналіз дав змогу виявити достовірний зв'язок ( $p < 0,05$ ) між концентрацією білка S-100 на 3-тю добу гострого періоду та ступенем функціональної неспроможності за індексом Бартел ( $r = 0,41$ ). Тісніший зв'язок встановлено між зменшенням вмісту білка S-100 у період з 3-ї до 7-ї доби та ступенем функціонального відновлення ( $r = +0,48$ ).

Отримані дані дають підставу вважати, що зміни вмісту білка S-100 в перші 7 діб гострого періоду є чутливим індикатором процесу «доформування» інфарктного ядра, і дають змогу не лише судити про перебіг та ступінь регресу неврологічних розладів у гострий період, а і прогнозувати функціональні наслідки через рік після судинної катастрофи.

### Висновки

Хворі з різною тяжкістю неврологічних порушень відрізняються за динамікою концентрації білка S-100 протягом 7 діб після інсульту.

У хворих з неврологічним поліпшенням у гострий постінсультний період (з 3-ї до 7-ї доби) вміст білка S-100 зменшується більше, ніж у хворих з погіршенням та фатальними наслідками. Сприятливий перебіг можна прогнозувати у разі зменшення концентрації білка S-100 у цей період на 32,3%.

Виявлено достовірну кореляцію вмісту білка S-100 на 7-му добу зі ступенем неврологічного відновлення на 21-шу добу ( $r = +0,68$ ).

Установлено помірний достовірний кореляційний зв'язок між концентрацією білка S-100 на 3-тю добу гострого періоду та ступенем функціональної неспроможності за індексом Бартел через рік після інсульту.

### Література

1. Бююль А., Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. — СПб: ДиаСофтЮП, 2005. — 608 с.
2. Лисяний Н. И., Черненко Т. М., Комиссаренко С. В., Бережной Г. А. Содержание нейроспецифических аутоантигенов в крови больных с черепно-мозговой травмой // Иммунология. — 1991. — № 2. — С. 60—62.
3. Cojocaru M., Ghinescu M., Cojocaru I. M. et al. Increased serum S 100 protein in patients with acute ischemic stroke; relationship to clinical outcome // Med. Connect. — 2012. — N 7. — P. 45—48.
4. Kim M. H., Kang S. Y., Kim M. C., Lee W. I. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2010. — Vol. 40. — P. 336—341.
5. Kumar H., Lakhota M., Pahadiya H., Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implication // J. Neurosci. Rural Pract. — 2015. — Vol. 6. — P. 326—330.
6. Lamers K. J., van Engelen B. G., Gabreëls F. J. et al. Cerebrospinal neuron specific enolase, S 100 and myelin basic protein in neurological disorders // Acta Neurol. Scand. — 1995. — Vol. 92. — P. 247—251.
7. Mahoney F. I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // Maryland. State Med. J. — 1965. — Vol. 14. — P. 56—61.

8. Mokuno K., Kato K., Kawai K. et al. Neuron specific enolase and S 100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases // *J. Neurol. Sci.* — 1983. — Vol. 60. — P. 443—451.
9. Odderson I. R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 10, N 4. — P. 787—800.
10. Pandey A., Shrivastava A. K., Saxena K. Neuron specific enolase and C-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability // *Neurochem. Res.* — 2014. — Vol. 39 (8). — P. 1426—1432.
11. Rainer T. H., Wong K. S., Lam W. et al. Comparison of plasma  $\beta$ -globin DNA and S-100 protein concentrations in acute stroke // *Clin. Chim. Acta.* — 2007. — Vol. 376. — P. 190—191.
12. Scarcello E., Morrone F., Piro P. et al. Protein S-100B as biochemical marker of brain ischemic damage after treatment of carotid stenosis // *Ann. Vasc. Surg.* — 2011. — Vol. 25 (7). — P. 975—978.
13. Stanca D. M., Mărginean I. C., Soritău O., Muresanu D. F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke // *J. Med. Life.* — 2015. — Vol. 8, special iss. — P. 21—25.
14. Whiteley W., Wardlaw J., Dennis M. et al. Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular diseases: A prospective cohort study // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 32 (2). — P. 141—147.

Т. М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет ім. А. А. Богомольця, Київ

## Неврологическое и функциональное восстановление после ишемического инсульта в разные периоды: связь с уровнем нейроспецифического маркера S-100

**Цель** — установить связь между уровнем маркера глиального повреждения S-100 в сыворотке крови больных в первые 7 суток после развития ишемического инсульта и его последствиями в острый и отдаленный период.

**Материалы и методы.** Обследовано 48 больных (28 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст —  $57,7 \pm 3,2$  года). Неврологический дефицит определяли по шкале NIHSS в динамике острого периода и через один год. Функциональное восстановление оценивали по индексу Бартел через год после инсульта. Концентрация белка S-100 в сыворотке крови определяли с помощью количественного иммуноферментного анализа в 1-е, на 3-и и 7-е сутки.

**Результаты.** У больных с неврологическим улучшением в острый постинсультный период (с 3-х по 7-е сутки) концентрация белка S-100 уменьшалась больше, чем у больных с ухудшением и фатальными последствиями. При снижении содержания белка S-100 в этот период на 32,3% прогноз течения инсульта благоприятный. Уровень белка S-100 на 7-е сутки достоверно коррелирует со степенью восстановления неврологических функций на 21-е сутки ( $r = -0,68$ ), а на 3-и сутки — со степенью функциональной несостоятельности по индексу Бартел через год после инсульта.

**Выводы.** Динамика уровня белка S-100 в первые 7 суток острого постинсультного периода позволяет не только судить про степень регресса неврологических нарушений в острый период, но и прогнозировать функциональные последствия через год после сосудистой катастрофы.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, динамика концентрации белка S-100, индекс Бартел.

T. M. CHERENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Neurological and functional recovery after stroke in different periods: connection with a S-100 biomarker level

**Objective** — to determine the connection of glial damage marker S-100 in the serum of patients within the first 7 days after ischemic stroke and its effects in acute and remote post-stroke periods.

**Methods and subjects.** 48 patients were examined: 28 men and 20 women aged from 45 years to 73 (man age  $57.7 \pm 3.2$  years). Neurological deficit in patients was evaluated with NIHSS scale during the acute period and one year later. Functional recovery was assessed with Barthel index one year after previous stroke. S-100 concentration in serum was determined with quantitative ELISA on the 1, 3 and 7 day.

**Results.** Patients with different severity of neurological disorders differ by the dynamics of the concentration of S-100 within 7 days. Decline in concentrations from 3 to 7 days in patients with neurological improvement in acute post stroke period was longer than patients with deterioration and fatal consequences. The predicted favorable outcome of stroke can be in the case of 32.2% concentration decline. The content of S-100 protein on the seventh day correlates with the degree of neurological recovery on 21 days ( $r = 0.68$ ) and on the third day — with a degree of functional failure for BI one year after the stroke.

**Conclusions.** Changes of the marker in the first 7 days of the acute period allow us to predetermine not only the course and extent of regression of neurological disorders in the acute period but also to predict functional consequences of one year after vascular accident

**Key words:** ischemic stroke, dynamic of the S-100 concentration, Barthel index.



Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

## Особливості клінічного перебігу та відновлення хворих з ішемічним інсультом на тлі цукрового діабету

**Мета** — вивчити особливості клінічного перебігу, відновлення та якості життя (ЯЖ) хворих з ішемічним інсультом (ІІ) на тлі цукрового діабету (ЦД).

**Матеріали і методи.** Обстежено 75 хворих з гострим ІІ. 36 хворих з інсультом на тлі ЦД різного ступеня тяжкості увійшли в основну групу. До групи контролю залучено 39 пацієнтів з ІІ без порушення вуглеводного обміну. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження, магнітно-резонансну та/або комп'ютерну томографію головного мозку, ультразвукове доплерівське дослідження судин голови та шиї. Оцінку за шкалою NIHSS виконували в 1-шу, на 7-му та 14-ту добу захворювання. На 14-ту добу оцінювали функціональний статус хворих за індексом Бартел та модифікованою шкалою Ренкіна. Ступінь когнітивних порушень визначали за шкалою MMSE. Перед виписуванням хворі заповнювали опитувальник ЯЖ SF-36.

**Результати.** Встановлено, що наявність ЦД підвищує ризик виникнення церебральних та позацеребральних ускладнень, зокрема у 3,4 разу хронічної ниркової недостатності. Виявлено тенденцію до повільнішого відновлення втрачених внаслідок ІІ неврологічних функцій. Тяжкість ЦД негативно впливає на ступінь функціональної залежності. Наявність ЦД підвищує ймовірність розвитку гемодинамічно значущого атеросклерозу магістральних судин голови та шиї. Однобічні стенози внутрішньої сонної артерії за наявності ЦД виявляли в 1,3 разу частіше, а двобічні — у 1,5 разу. Наявність ЦД впливає на ЯЖ хворих, які перенесли ІІ. Значно гірше оцінюють як фізичне, так і психічне здоров'я хворі з тяжким перебігом ЦД, тоді як ЦД помірної тяжкості переважно знижує оцінку за психічним компонентом здоров'я та його складовими.

**Висновки.** ЦД не лише впливає на розвиток, тяжкість, перебіг і наслідок ІІ, а й погіршує основні чинники, пов'язані з його розвитком. У хворих на ЦД виявлено тенденцію до більшої частоти таких захворювань, як фібриляція передсердь, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність. Тяжкість ЦД негативно впливає на ступінь відновлення втрачених унаслідок ІІ функцій, підвищує функціональну залежність хворих. Наявність ЦД підвищує ймовірність розвитку атеросклерозу магістральних артерій голови та шиї. ЦД значно впливає на ЯЖ хворих, які перенесли ІІ, погіршуючи як фізичне, так і психічне здоров'я.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, цукровий діабет, функціональний статус, відновлення, якість життя.

Цукровий діабет (ЦД) — одна з найпоширеніших ендокринних хвороб. Захворюваність на ЦД у світі має чітку динаміку до зростання. За даними ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації, у 2014 р. на ЦД хворіли 382 млн осіб (8,3 % населення світу) [1]. До 2030 р. очікується збільшення кількості хворих на ЦД у 1,5 разу. В Україні за останні 15 років захворюваність на цю ендокринно-обмін-

ну патологію зростає вдвічі. Кількість пацієнтів із ЦД ще у 2006 р. пододала мільйонну позначку, а станом на 2014 р. кількість зареєстрованих хворих досягла 1,04 млн осіб (2,4 % населення) [3]. За даними епідеміологічних досліджень, фактичний показник є принаймні удвічі вищим за рахунок не діагностованих випадків захворювання [1, 3].

Некоректна терапія ЦД, особливо в гострий період інсульту, може істотно підвищити ризик повторного інсульту або збільшити площу ішемічного вогнища.

© Л. В. Пантелеєнко, 2015

ЦД може серйозно ускладнити перебіг і можливості реабілітації пацієнтів, які перенесли інсульт [5].

У хворих на ЦД у 25 разів вищий ризик розвитку ниркової недостатності, інфарктів, інсультів і сліпоти, а тривалість життя в середньому менша на 15 років, ніж у популяції в цілому [7].

ЦД визнано незалежним чинником ризику гострих порушень мозкового кровообігу — однієї з провідних причин інвалідизації та смертності хворих на ЦД. Так, за даними багатьох досліджень, наявність ЦД підвищує ризик інсульту в чоловіків у 1,5—4,0 разу, в жінок — у 2,0—6,0 разу [2, 5]. Роль ЦД як чинника ризику виникнення першого інсульту продемонстровано у Фрамінгемському дослідженні. Установлено, що в осіб віком понад 40 років гострі порушення мозкового кровообігу виникають на тлі ЦД у 1,5—2,0 разу частіше, ніж в осіб, які не страждають на ЦД, а в осіб віком до 40 років — у 3—4 рази частіше, причому серед них переважають жінки [10].

Нерідко, особливо у хворих похилого віку з інсультом, ЦД не діагностують, хоча він може траплятися у половини пацієнтів. Серед осіб, які страждають на ЦД, істотно вища летальність внаслідок інсульту [4].

Відомо, що перебіг захворювань, які є основними чинниками ризику розвитку інфаркту мозку, а саме артеріальної гіпертензії та атеросклерозу, на тлі ЦД є злоякіснішим. У хворих на ЦД реєструють значні атеросклеротичні зміни судин мозку.

Важливість вивчення впливу глюкози та інсуліну на товщину м'язового шару артерій (комплекс інтима — медіа) підтверджена у роботах, проведених у рамках міжнародної програми IRAS. Так, збільшення цього показника порівняно з контрольною групою, виявлене за допомогою ультразвукової сонографії, не лише свідчить про наявність атеросклерозу, а й дає змогу судити про вплив різних чинників ризику у хворих на ЦД [14]. Потребує уточнення кореляція показників вуглеводного обміну з такими чинниками, як стать, індекс маси тіла, ліпідний обмін, рівень фібриногену, артеріального тиску (АТ) у хворих з ішемічними інсультом.

У хворих на ЦД порівняно з особами, які не страждають на це захворювання, клінічні вияви гострих порушень мозкового кровообігу мають особливості. Інфаркт мозку в них найчастіше виникає вдень, у період активності, нерідко розвивається на тлі підвищеного АТ, супроводжується вищою летальністю, в деяких хворих він має псевдотуморозний перебіг. У пацієнтів із ЦД відзначено тяжчий перебіг інсульту, вираженіший набряк головного мозку, вищу смертність [6].

Лікування хворих на ЦД, які перенесли інсульт, асоціюється з низкою проблем. По-перше, необхідно ретельніше моніторувати рівень глюкози в крові. По-друге, пацієнти, які тривалий час страждають на ЦД, зазвичай мають інші ураження внутрішніх органів, спричинені діабетом, що слід урахувувати в ході комплексної терапії [8].

У гострий період інсульту через зменшення споживання їжі у пацієнтів, які отримують цукрознижувальні препарати, часто виникає гіпоглікемія. Оскільки вона може істотно ускладнити перебіг інсульту і спричинити наростання неврологічного дефіциту, рівень цукру в крові пацієнтів, які отримують цукрознижувальні препарати, слід контролювати особливо ретельно [13].

З перших днів після інсульту важливо розпочати профілактику повторного інсульту. У пацієнтів з інсуліннезалежним ЦД адекватна антигіпертензивна терапія і рутинна терапія антикоагулянтами можуть істотно знизити ризик розвитку інсульту [11].

Існують суперечливі дані щодо можливостей функціонального відновлення після перенесеного ішемічного інсульту. Недостатньо вивчена залежність нейропсихологічного відновлення від тяжкості і тривалості ЦД. У пацієнтів з ЦД під час планування програми рухової реабілітації слід урахувувати можливі ураження периферичної нервової системи, судин, а також інших органів та систем. Так, наявність сенситивної атаксії внаслідок діабетичної полінейропатії певною мірою обмежує можливості рухової реабілітації, а шкірні ураження є протипоказанням для масажу. В деяких випадках необхідно використовувати спеціальне ортопедичне взуття [12].

Відомо, що перенесений ішемічний інсульт та наявність ЦД суттєво погіршують якість життя (ЯЖ) [9]. Залежність ЯЖ пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, від тяжкості і тривалості ЦД потребує додаткового вивчення.

**Мета роботи** — вивчити особливості клінічного перебігу, відновлення та якості життя хворих з ішемічним інсультом на тлі цукрового діабету.

### Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 36 хворих (21 чоловік та 15 жінок), які перенесли гострий ішемічний інсульт на тлі ЦД 2 типу, віком від 46 до 69 років (середній вік —  $54,9 \pm 9,2$  року) — основна група. У дослідження не залучали пацієнтів з повторним інсультом.

Відповідно до критеріїв тяжкості, які визначали за рівнем глікемії та глікозурії, схильністю до кетоацидозу, дозою і характером цукрознижувальних засобів, необхідних для досягнення стійкого утримання стану компенсації захворювання, розподіл пацієнтів основної групи за перебігом ЦД був таким: у 16 (44,4 %) — легкий ступінь, у 12 (33,3 %) — середній, у 8 (22,3 %) — тяжкий ступінь. 89 % пацієнтів отримували пероральні цукрознижувальні препарати, 11 % — інсулінотерапію.

Діагноз ішемічного інсульту та його локалізацію верифіковано за допомогою магнітно-резонансної та/або комп'ютерної томографії головного мозку. Всім хворим проведено ультразвукове доплерівське дослідження (УЗДГ) судин голови та шиї. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали

у 1-шу, на 7-му та 14-ту добу після госпіталізації за шкалою NIHSS. На 14-ту добу визначали функціональний статус хворих: рівень повсякденної життєвої активності оцінювали за допомогою індексу Бартел), ступінь інвалідизації — за модифікованою шкалою Ренкіна. Ступінь когнітивних порушень визначали за шкалою MMSE.

Перед виписуванням хворим пропонували заповнити опитувальник ЯЖ SF-36. Хворих з вираженими афатичними розладами та наявною вираженою деменцією, які не могли самостійно заповнити опитувальник, не залучали у дослідження. Оцінку за шкалою SF-36 інтерпретували згідно з методичними вказівками до підрахунку балів опитувальника.

До групи контролю залучено 39 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом без порушення вуглеводного обміну, порівнянних за віком та клінічними особливостями з хворими основної групи.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням критерію Краскела—Уолліса та критерію  $\chi^2$ . Аналіз здійснювали за допомогою пакета статистичних програм SPSS 22.0. Відношення шансів (ВШ) та відносний ризик розвитку патології розраховували в програмі OpenEpi з визначенням довірчого інтервалу (ДІ) та достовірності різниці.

### Результати та обговорення

Дані щодо віку і статі пацієнтів, локалізації та характеру патологічного процесу наведено в табл. 1.

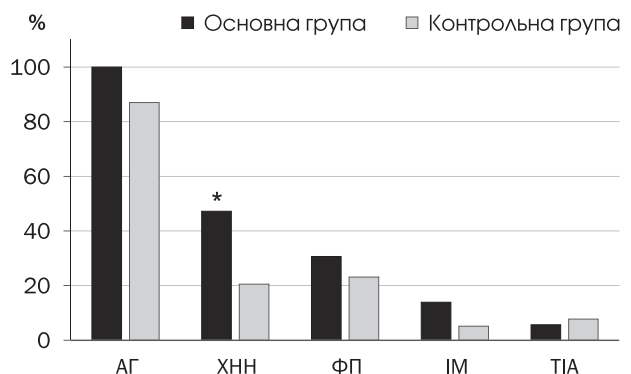
Групи були порівнянними за патогенетичним варіантом розвитку інсульту. У групі хворих із ЦД частка інсульту у вертебробазиллярному басейні була меншою порівняно з хворими без ЦД (13,9 та 20,6 % відповідно). У хворих обох груп частіше траплявся невстановлений варіант розвитку інсульту (у 39 та 33 %).

У хворих із ЦД виявлено тенденцію до більшої частоти таких захворювань, як фібриляція перед-

сердь, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія (рис. 1). Встановлено, що наявність ЦД підвищує ризик виникнення хронічної ниркової недостатності у 3,4 разу (ВШ 3,46; 95 % ДІ 1,25—5,57,  $p < 0,05$ ).

Оцінку неврологічного статусу проводили за шкалою NIHSS при госпіталізації, на 7-му та 14-ту добу. В обох групах спостерігали поліпшення неврологічного статусу протягом гострого періоду з тенденцією до дещо більшої швидкості відновлення в контрольній групі (рис. 2). Достовірної різниці у відновленні втрачених функцій залежно від ступеня тяжкості ЦД не виявлено.

Ступінь функціональної залежності хворих основної групи за індексом Бартел наприкінці гострого періоду був достовірно більшим, ніж у контрольній групі ((70,4 ± 19,9) та (85,6 ± 13,3) бала,  $p < 0,05$ ). Частка пацієнтів, незалежних у повсякденній активності, становила 28,8 % в основній та 31,2 % у контрольній групі. Рівень незалежності у повсякденній активності перед виписуванням зі стаціонару був достовірно гіршим у пацієнтів із ЦД середнього і важкого ступеня порівняно з контрольною групою (рис. 3).



АГ — артеріальна гіпертензія, ХНН — хронічна ниркова недостатність, ФП — фібриляція передсердь, ІМ — інфаркт міокарда, ТІА — транзиторна ішемічна атака

\* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Наявність супутньої патології

Таблиця 1

### Характеристика груп хворих

Показник	Основна група (n = 36)	Контрольна група (n = 39)
Вік, роки	54,9 ± 9,2	59,3 ± 6,6
Чоловіки/Жінки	21/15	18/21
Локалізація інсульту		
Ліва СМА	15 (41,7 %)	15 (38,4 %)
Права СМА	16 (44,4 %)	16 (41 %)
Вертебробазиллярний басейн	5 (13,9 %)	8 (20,6 %)
Підтип інсульту		
Атеротромботичний	8 (22,2 %)	9 (23 %)
Кардіоемболічний	5 (13,9 %)	6 (15,4 %)
Лакунарний	9 (25 %)	11 (28,2 %)
Невстановлений	14 (38,9 %)	13 (33,4 %)

СМА — середня мозкова артерія.

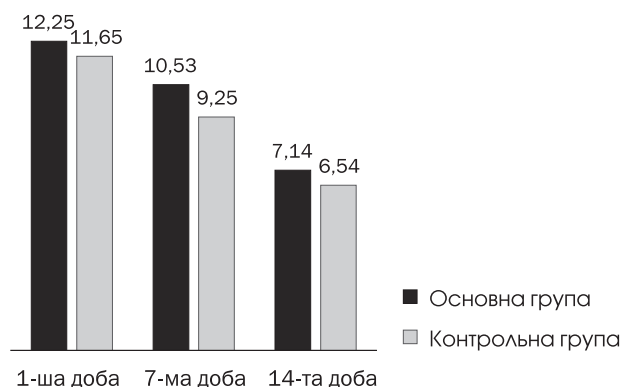
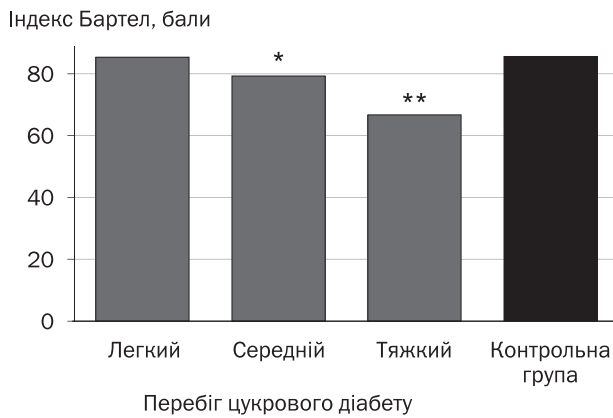
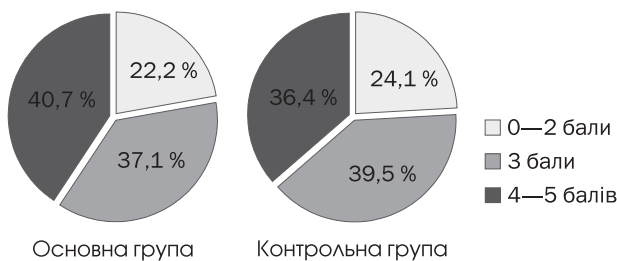


Рис. 2. Динаміка неврологічного статусу залежно від наявності цукрового діабету



Різниця щодо контрольної групи статистично значуща:  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Рис. 3.** Ступінь незалежності у повсякденній активності за індексом Бартел залежно від тяжкості цукрового діабету



**Рис. 4.** Оцінка порушення життєдіяльності за модифікованою шкалою Ренкіна

Інший критерій оцінки функціонального статусу — порушення життєдіяльності, яке оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна, — також був вираженішим у хворих на ЦД, але без достовірної різниці з контрольною групою. Розподіл хворих без

Т а б л и ц я 2

**Стенозувальні та оклюзійні процеси у магістральних артеріях шиї при цукровому діабеті**

Показник	Основна група	Контрольна група
Потовщення комплексу інтима — медіа	12 (34,7 %)	12 (29,8 %)
Однобічний стеноз	8 (21,7 %)*	7 (20,1 %)
Двобічний стеноз	19 (52,1 %)*	17 (44,5 %)

\* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

порушення життєдіяльності або з порушеннями легкого ступеня (з оцінкою 0—2 бали), з помірними порушеннями життєдіяльності (3 бали) та з вираженими порушеннями (4—5 балів) наведено на рис. 4.

Таким чином, протягом гострого періоду ішемічного інсульту клінічно та статистично значущої різниці щодо неврологічного статусу залежно від ступеня тяжкості ЦД у хворих основної групи порівняно з контрольною групою не виявлено. Тому тяжкість ЦД не є самостійним чинником, який визначає тяжкість інсульту, але вона є значущим чинником, який впливає на функціональне відновлення хворих.

Проаналізували також результати УЗДГ магістральних судин голови та шиї у гострий період ішемічного інсульту. Нестенозувальний атеросклеротичний процес у вигляді потовщення комплексу інтима — медіа внутрішньої сонної артерії (ВСА) різного ступеня вираження виявлено у 25 (33,7 %) пацієнтів, однобічний стенозувальний або оклюзійний процес — у 15 (20,6 %), а двобічний — у 34 (45,7 %) (табл. 2). У хворих основної групи достовірно частіше реєстрували стенози у ВСА порівняно з контрольною групою (73,8 та 64,6 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Наявність ЦД підвищувала ймовірність виявлення однобічного стенозувального атеросклерозу ВСА у 1,2 разу (ВШ — 1,26; 95 % ДІ

Т а б л и ц я 3

**Показники якості життя залежно від тяжкості цукрового діабету**

Шкала	Ступінь тяжкості цукрового діабету			Контрольна група
	Легкий	Помірний	Тяжкий	
Фізичне функціонування	30,9 ± 20,6	30,2 ± 26,9	19,2 ± 23,9*	37,6 ± 23,3
Рольове фізичне функціонування	36,2 ± 35,7	31,5 ± 36,1*	26,7 ± 31,7*	44,4 ± 34,7
Інтенсивність болю	61,1 ± 23,3	58,4 ± 20,8	61,5 ± 24,4	68,7 ± 24,9
Загальний стан здоров'я	46,7 ± 18,6	45,9 ± 15,4	38,9 ± 15,0*	50,1 ± 16,8
Життєва активність	38,0 ± 17,9	37,5 ± 18,2	36,4 ± 13,9	42,7 ± 19,3
Соціальне функціонування	61,9 ± 24,0	53,9 ± 35,1*	50,0 ± 21,2*	66,2 ± 22,6
Рольове емоційне функціонування	35,1 ± 33,9	30,5 ± 34,4*	27,6 ± 36,5*	45,2 ± 34,9
Психічне здоров'я	56,0 ± 23,9	57,7 ± 17,7	48,2 ± 16,9*	58,7 ± 17,7
Фізичний компонент здоров'я	45,9 ± 6,6	43,0 ± 6,3	40,9 ± 5,3*	46,6 ± 6,0
Психічний компонент здоров'я	41,2 ± 11,7	38,6 ± 8,5*	35,9 ± 7,1*	43,3 ± 8,1

\* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

0,07—2,67,  $p < 0,05$ ), двобічного — у 1,4 разу (ВШ — 1,44; 95% ДІ 1,12—2,1,  $p < 0,05$ ).

Середня оцінка когнітивних порушень за шкалою MMSE наприкінці гострого періоду інсульту достовірно не відрізнялася в основній та контрольній групах ( $(26,13 \pm 3,46)$  та  $(27,54 \pm 2,26)$  бала відповідно). Не виявлено залежності когнітивного статусу від ступеня тяжкості ЦД. В основній групі у 4 хворих когнітивні функції відповідали віковій нормі (28—30 балів), у 8 — були дещо знижені (24—27 балів), 19 хворих мали деменцію легкого ступеня тяжкості (20—23 бали), 5 — помірно виражену деменцію ( $< 19$  балів); у групі контролю — відповідно 8, 18, 10 та 3.

Аналіз показників ЯЖ в основній та контрольній групах показав, що наприкінці гострого періоду пацієнти з ЦД оцінювали ЯЖ дещо гірше, ніж особи без ЦД, як за фізичним, так і за психічним компонентом здоров'я. Достовірну різницю спостерігали за шкалами соціального, рольового фізичного й емоційного функціонування та психічного компонента здоров'я у хворих із середньою тяжкістю ЦД ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою (табл. 3).

Таким чином, наявність ЦД впливає на ЯЖ хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Значно гірше оцінюють як фізичне, так і психічне здоров'я хворі з тяжким перебігом ЦД, тоді як ЦД помірної тяжкості переважно знижує оцінку за психічним компонентом здоров'я та його складовими.

## Висновки

Цукровий діабет не лише є самостійним чинником впливу на розвиток, тяжкість, перебіг і наслідок ішемічного інсульту, а й погіршує основні чинники, пов'язані з його розвитком. У хворих на цукровий діабет виявлено тенденцію до більшої частоти таких захворювань, як фібриляція передсердь, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія. Наявність цукрового діабету підвищує ризик виникнення хронічної ниркової недостатності у 3,4 разу.

Не виявлено достовірної різниці щодо швидкості відновлення втрачених унаслідок ішемічного інсульту неврологічних функцій, але тяжкість цукрового діабету негативно впливає на ступінь функціональної залежності.

Наявність цукрового діабету підвищує імовірність розвитку атеросклерозу. В гострий період ішемічного інсульту атеросклероз прецеребральних артерій виявлено в усіх пацієнтів. За наявності цукрового діабету однібічні стенози внутрішньої сонної артерії виявляли в 1,3 разу частіше, а двобічні — у 1,5 разу частіше.

Наявність цукрового діабету впливає на якість життя хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Значно гірше оцінюють як фізичне, так і психічне здоров'я хворі з тяжким перебігом цукрового діабету, тоді як діабет помірної тяжкості переважно знижує оцінку за психічним компонентом здоров'я та його складовими.

## Література

1. Міжнародна діабетична федерація (IDF), сайт. — Режим доступу: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Пашковська Н. В. Диференційні особливості факторів ризику виникнення гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет залежно від його типу // Укр. мед. альманах. — 2007. — № 4. — С. 134—137.
3. Ткаченко В. І., Видиборець Н. В., Коваленко О. Ф. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004—2013 рр. // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2014. — № 2. — С. 177—182.
4. Cao J. J., Thach C., Manolio T. A. et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study // *Circulation*. — 2007. — Vol. 3, N 116 (1). — P. 32—38.
5. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009 // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — P. 1270—1287.
6. Emanuele N. V. Duration of diabetes, glucose control and cardiovascular risk // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — P. 214—215.
7. Hao Z., Wu B., Lin S. et al. Association between renal function and clinical outcome in patients with acute stroke // *Eur. Neurol.* — 2010. — Vol. 63. — P. 237—242.
8. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1577—1589.
9. Janghorbani M., Hu F. B., Willett W. C. et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 1730—1735.
10. Johnston S. C., Sidney S., Bernstein A. L. et al. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 280—285.
11. Mathew J. R., Robert S. V., Fonarow G. C. et al. Quality of care and outcomes in patients with diabetes hospitalized with ischemic stroke: Findings from get with the guidelines—stroke // *Stroke*. — 2010.
12. Standards of Medical Care in Diabetes — 2011. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, suppl. 1. — P. 511—561.
13. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS: 35) prospective observational study // *BMJ*. — 2000. — Vol. 12, N 321 (7258). — P. 405—412.
14. Wagenknecht L. E., D'Agostino Jr. R., Savage P. J. et al. Duration of Diabetes and Carotid Wall Thickness The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28. — P. 999—1005.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

## Особенности клинического течения и восстановления пациентов с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета

**Цель** — изучить особенности клинического течения, восстановления и качества жизни (КЖ) больных с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне сахарного диабета (СД).

**Материалы и методы.** Обследовано 75 больных с острым ИИ. 36 больных с инсультом на фоне СД разной степени тяжести вошли в основную группу. Группу контроля составили 39 пациентов с ИИ без нарушений углеводного обмена. Проведены комплексное клиничко-неврологическое обследование, магнитно-резонансная и/или компьютерная томография головного мозга, ультразвуковое доплеровское исследование сосудов головы и шеи. Оценку по шкале NIHSS выполняли в 1-е, на 7-е и 14-е сутки заболевания. На 14-е сутки оценивали функциональный статус по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина. Степень когнитивных нарушений определяли по шкале MMSE. Перед выпиской пациенты заполняли опросник КЖ SF-36.

**Результаты.** Установлено, что наличие СД повышает риск возникновения церебральных и внецеребральных осложнений, в том числе в 3,4 раза хронической почечной недостаточности. Выявлена тенденция к более медленному темпу восстановления утраченных вследствие ИИ неврологических функций. Тяжесть СД негативно влияет на степень функциональной зависимости. Наличие СД повышает вероятность развития гемодинамически значимого атеросклероза магистральных сосудов головы и шеи. Односторонние стенозы внутренней сонной артерии при наличии СД выявляли в 1,3 раза чаще, а двусторонние — в 1,5 раза чаще. Наличие СД влияет на КЖ больных, перенесших ИИ. Значительно хуже оценивают как физическое, так и психическое здоровье больные с тяжелым течением СД, тогда как СД умеренной степени тяжести преимущественно снижает оценку по психическому компоненту здоровья и его составляющим.

**Выводы.** СД не только влияет на развитие, тяжесть, течение и исход ИИ, но и ухудшает основные факторы, связанные с его развитием. У больных СД выявлена тенденция к большей частоте таких заболеваний, как фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность. Тяжесть СД негативно влияет на степень восстановления утраченных вследствие ИИ функций, повышает функциональную зависимость больных. Наличие СД увеличивает вероятность развития атеросклероза магистральных артерий головы и шеи. СД значительно влияет на КЖ больных, перенесших ИИ, ухудшая как физическое, так и психическое здоровье.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, сахарный диабет, функциональный статус, восстановление, качество жизни.

L. V. PANTELEIENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Peculiarities of clinical course and recovery of patients with ischemic stroke and diabetes mellitus

**Objective** — to study the peculiarities of clinical course, recovery and quality of life (QoL) of patients with ischemic stroke (IS) and diabetes mellitus (DM).

**Methods and subjects.** We have studied 75 patients with acute IS. Thirty six of them also had DM of various severity (main group). Thirty nine patients had no misbalance of carbohydrates metabolism. Methods included comprehensive neurologic study, MRI and/or CT, ultrasonography of head and neck vessels. Assessment by NIHSS was done on 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days of stroke. On 14<sup>th</sup> day we also assessed the functional status by Barthel Index and Modified Renkin Scale. The degree of cognitive defects was estimated by MMSE scale. Patients also answered SF-36 QL questionnaire before discharge.

**Results.** DM increases the risk of cerebral and extracerebral complications, including chronic renal insufficiency by 3.4. Tendency to decelerated restoration of neurologic functions impaired by IS was revealed. It was shown that severity of DM negatively impacts the degree of functional dependency. DM increases the probability of atherosclerotic stenosis of great vessels of head and neck with hemodynamic disturbances. In DM, the rate of one-sided stenosis of internal carotid artery increased by 1.3 and two-sided one grew by 1.5. DM affects QoL of patients with IS. Patients with severe DM assess their both physical and psychic status as worsened, while patients with moderate DM complain mainly about psychological status and its components.

**Conclusions.** DM does not only independently impact the development, severity and outcomes of IS, but also worsens main factors linked to its development. In patients with DM we revealed tendency to the increased number of various disturbances like atrial fibrillation, myocardial infarction, arterial hypertension and chronic renal insufficiency. Severity of DM negatively impacts the degree of restoration of functions lost due to IS and increases functional dependency of patients. DM also increases the probability of atherosclerosis of great vessels of head and neck. DM significantly impacts QoL of patients with IS, worsens their physical and psychological status.

**Key words:** ischemic stroke, diabetes mellitus, functional status, recovery, quality of life.



С. В. РОГОЗА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

## Прогнозування перебігу та наслідку гострого періоду супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі артеріальної гіпертензії

**Мета** — визначити предиктори перебігу та функціонального наслідку гострого періоду внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

**Матеріали і методи.** Проведено обстеження 120 пацієнтів (70 чоловіків і 50 жінок) із гострим супратенторіальним ВМК, який виник вперше, на тлі артеріальної гіпертензії. Вік пацієнтів — від 37 до 83 років, середній вік —  $(58,3 \pm 9,1)$  року. В дослідження не залучали пацієнтів, яким проводили нейрохірургічне лікування. Хворих розподілили на три групи залежно від функціонального наслідку гострого періоду супратенторіального ВМК, який оцінювали на 21-шу добу захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна: перша — 19 хворих зі сприятливим наслідком, друга — 85 хворих з несприятливим наслідком, третя — 16 хворих з летальним наслідком.

**Результати.** Статистично значуще підвищення вірогідності летального наслідку в гострий період супратенторіального ВМК може бути зумовлене пригніченням свідомості за шкалою ком Глазго — менше ніж 8 балів (відносний ризик (ВР) 19,3;  $p < 0,05$ ), тяжким вихідним неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS — більше ніж 15 балів (ВР 13,49;  $p < 0,05$ ), лейкоцитозом понад  $12,0 \cdot 10^9 / \text{л}$  (ВР 4,39;  $p < 0,05$ ), зміщенням серединних структур мозку понад 6 мм (ВР 18,3;  $p < 0,05$ ), гіперглікемією понад 10,0 ммоль/л (ВР 5,44;  $p < 0,05$ ) та об'ємом внутрішньомозкової гематоми понад 50,0 см<sup>3</sup> (ВР 10,3;  $p < 0,05$ ). Наявність прориву крові у шлуночки значно збільшує ризик летального наслідку (ВР 30,0).

**Висновки.** Предикторами несприятливого наслідку гострого періоду ВМК є: оцінка за шкалою ком Глазго, тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, лейкоцитоз, стресова гіперглікемія, зміщення серединних структур мозку, прорив крові у шлуночкову систему та об'єм гематоми.

**Ключові слова:** внутрішньомозковий крововилив, прогнозування, гострий період, функціональний наслідок.

**В**нутрішньомозковий крововилив (ВМК) — найтяжча форма гострих порушень мозкового кровообігу, яка часто призводить до інвалідизації. В європейській популяції частка ВМК становить 10—15% усіх випадків мозкових інсультів [14]. Лише 20—34% пацієнтів повертаються до повсякденної активності у перший рік після захворювання [3]. Прогнозування функціонального наслідку гострого періоду ВМК має важливе значення для планування комплексу діагностичних та ліку-

вальних заходів, що дасть змогу зменшити показники летальності. Предикторами, пов'язаними з несприятливими наслідками гострого періоду ВМК, найчастіше вважають вік хворих, об'єм внутрішньомозкової гематоми (ВМГ), прорив крові в шлуночки та пригнічення свідомості. Різні їх поєднання лежать в основі прогностичних моделей [4, 9]. Проте більшість прогностичних шкал мають обмежене використання у клінічній практиці через їх складність або недостатню валідність.

Згідно з даними літератури, об'єм паренхіматозного крововиливу — найважливіший предик-

© С. В. Рогоза, 2015

тор функціонального наслідку в пацієнтів з геморагічним інсультом [11]. Установлено, що збільшення об'єму ВМГ та набряку ділянки навколо гематоми пов'язане із наростанням вогнищового неврологічного дефіциту, пригніченням свідомості, а також з несприятливими функціональними наслідками та смертністю після перенесеного геморагічного інсульту [2, 5—7]. Спостереження S. M. Davis та співавторів (2006) показали, що збільшення об'єму ВМГ на 1 мл зменшує шанси сприятливого функціонального наслідку за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) на 7 % [5]. Установлено, що прорив крові в шлуночкову систему пов'язаний з несприятливим наслідком гострого періоду ВМК через розвиток оклюзійної гідроцефалії та порушення ліквороциркуляції [12]. C. Nag та співавтори (2012) показали, що для оцінки функціонального наслідку достатньо даних комп'ютерної томографії головного мозку, проведеної відразу після госпіталізації хворого. Вчені встановили, що об'єм ВМГ понад 30 см<sup>3</sup>, прорив крові у шлуночкову систему, компресія шлуночків та зміщення серединних структур мозку асоціюються зі смертністю в гострий період ВМК [13]. Іншої думки дотримуються Y.-C. Chuang та співавтори (2009) — об'єм ВМГ та прорив крові в шлуночки не можна розглядати як незалежні предиктори, пов'язані з летальним наслідком. Наявність прориву крові в шлуночки не може достовірно відображувати тяжкість ВМК, оскільки точно виміряти об'єм крові в шлуночках технічно складно, так само, як і об'єм ВМГ, яка часто має неправильну форму. Вчені вважають важливими предикторами функціонального наслідку наявність у хворих порушення свідомості, наявність гіперглікемії та хронічної артеріальної гіпертензії. Пояснюють це тим, що коматозний стан у дебюті ВМК може свідчити про залучення до патологічного процесу ретикулярної формації стовбура мозку або підвищення внутрішньочерепного тиску, а хронічна артеріальна гіпертензія створює передумови для погіршення авторегуляції мозкового кровотоку і церебральної перфузії у пацієнтів з підвищеним внутрішньочерепним тиском, збільшуючи ризик летального наслідку після ВМК [4].

Згідно з результатами досліджень останніх років стресова гіперглікемія пов'язана з виживанням хворих у гострий період ВМК [8, 10, 15, 17]. У метааналізі із залученням 3756 пацієнтів X. Tan та співавтори (2014) показали, що стресова гіперглікемія у 3,46 разу збільшує ризик летального наслідку в гострий період спонтанного ВМК [17]. Схожі дані отримали X. Guo та співавтори (2015) при вивченні рівня глюкози в крові у 6527 хворих у гострий період ВМК. Учені встановили, що стресова гіперглікемія збільшує ризик летального наслідку як у гострий період ВМК (відносний ризик (ВР) — 3,97, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 2,13—7,43), так і у віддалені терміни (ВР — 1,53, 95 % ДІ 1,14—2,05) [8].

**Мета роботи** — визначити предиктори перебігу та функціонального наслідку гострого періоду внутрішньомозкового крововиливу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

### Матеріали і методи

Обстежено 120 пацієнтів з гострим супратенторіальним ВМК, який виник уперше, на тлі артеріальної гіпертензії. В дослідження не залучали пацієнтів, яким проводили нейрохірургічне лікування (оперативне видалення гематоми) або у разі крововиливів, пов'язаних з аномаліями судин головного мозку, пухлинами та коагулопатіями. Серед обстежених хворих було 70 чоловіків і 50 жінок. Вік пацієнтів — від 37 до 83 років, середній вік — (58,3 ± 9,1) року.

Діагноз геморагічного інсульту встановлювали згідно з критеріями ВООЗ за результатами неврологічного огляду і підтверджували на підставі даних спіральної комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії головного мозку, яку проводили всім пацієнтам в перші 3 год після госпіталізації. Всі пацієнти отримали консультацію нейрохірурга.

Спостереження проводили під час лікування в стаціонарі впродовж 21 доби від розвитку ВМК. У день госпіталізації здійснювали загальноклінічне та неврологічне обстеження пацієнтів, оцінювали рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ) та ступінь тяжкості інсульту за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS). У пацієнтів з гіперглікемією контролювали рівень глюкози в крові в динаміці кожні 6 год. Гіперглікемію вважали стресовою, якщо рівень глюкози у цільній крові на момент госпіталізації становив понад 7,0 ммоль/л, знижувався до норми впродовж 72 год і протягом перебування у стаціонарі не перевищував 5,5 ммоль/л [1]. На 7-му, 14-ту та 21-шу добу від розвитку ВМК оцінювали рівень свідомості за ШКГ та ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS. На 21-шу добу оцінювали ступінь інвалідації за МШР.

Хворих розподілили на три групи залежно від функціонального наслідку гострого періоду супратенторіального ВМК, який оцінювали на 21-шу добу захворювання за МШР: перша — 19 хворих зі сприятливим наслідком, друга — 85 хворих з несприятливим наслідком, третя — 16 хворих з летальним наслідком. Сприятливим функціональним наслідком вважали оцінку 0—2 бали за МШР, несприятливим — 3—5 балів [16].

Статистичний аналіз даних проводили з використанням програми SPSS 21.0. Оцінку нормальності розподілу здійснювали за допомогою методу Шапіро–Уїлка. Кількісні ознаки, які мали нормальний розподіл, описували середніми значеннями (M) і середньоквадратичними відхиленнями (SD), а ті, які не мали нормального розподілу, — медіанами (Me) і міжквартильними інтервалами

(Q1; Q3). Для порівняння середніх значень у трьох непов'язаних групах, які не мали нормального розподілу, використовували критерій Краскела — Уолліса. Для аналізу якісних параметрів застосовували частотні характеристики. Для порівняння якісних ознак використовували критерій  $\chi^2$  і точний критерій Фішера. Силу зв'язку між якісними змінними визначали з допомогою критерію  $\phi$  (для таблиць 2x2). Прогностичну оцінку зв'язку між змінними проводили з визначенням ВР та 95 % ДІ. Порогові значення показників установлювали за допомогою ROC-аналізу. На підставі порогових значень розраховували ВР летального наслідку із 95 % ДІ.

### Результати та обговорення

Вихідні клінічні характеристики досліджуваних груп наведено у табл. 1. Групи були порівняними за віком ( $p > 0,05$ , критерій Краскела — Уолліса). ВМГ у пацієнтів зі сприятливим функціональним наслідком у 12 із 19 випадків не поширювалася за межі однієї анатомічної ділянки. Поширення крові у шлуночки виявлено у 4 хворих цієї групи. Об'єм ВМГ у всіх хворих зі сприятливим функціональним наслідком не перевищував 40 см<sup>3</sup>. Стресову гіперглікемію реєстрували у 3 хворих, ще 4 хворих мали цукровий діабет, у 3 із них діагноз встановлено під час госпіталізації. Перебіг захворювання був регресивним, у жодного пацієнта не зафіксовано прогресування неврологічного дефіциту в перші дні інсульту.

У 61,2 % хворих із несприятливим функціональним наслідком за МШР гематома поширювалася на сусідні анатомічні ділянки, зокрема у 42,3 % випадків — на внутрішню капсулу. У 71,8 % хворих об'єм ВМГ не перевищував 30 см<sup>3</sup>, у решти пацієн-

тів, особливо в разі поширення гематоми на дві частки головного мозку і більше, виявлено ВМГ великого об'єму. Прорив крові у шлуночки відзначили у 21 (24,7 %) хворого. У 19 (22,4 %) пацієнтів спостерігали стресову гіперглікемію, 15 (17,6 %) хворих мали цукровий діабет, з них у 8 його було вперше виявлено. У 8 (9,4 %) хворих спостерігали прогресивний характер перебігу ВМК.

Серед хворих із летальним наслідком у 13 осіб ВМГ поширювалася на дві анатомічні ділянки та більше. В цій групі найчастіше траплялася ВМГ великого об'єму, лише у 4 хворих її об'єм не перевищував 30 см<sup>3</sup>. У 15 хворих ВМК ускладнився проривом крові у шлуночкову систему. У 14 пацієнтів спостерігали прогресивний характер перебігу інсульту. Стресову гіперглікемію відзначено у 9 хворих, ще 4 хворих мали цукровий діабет.

Групи хворих вірогідно відрізнялися (див. табл. 1) за рівнем глюкози в крові у перший день захворювання ( $p < 0,001$ , критерій Краскела — Уолліса), оцінкою за ШКГ ( $p < 0,001$ , критерій Краскела — Уолліса), тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $p < 0,001$ , критерій Краскела — Уолліса), об'ємом ВМГ та величиною зміщення серединних структур мозку ( $p < 0,001$ , критерій Краскела — Уолліса). Ми визначили порогові рівні цих показників. Для цього використовували методику ROC-аналізу з розрахунком чутливості та специфічності для окремих показників (табл. 2).

Отримані результати свідчать про те, що статистично значуще підвищення вірогідності летального наслідку в гострий період супратенторіального ВМК може бути зумовлене пригніченням свідомості за шкалою ком Глазго — менше ніж 8 балів (ВР 19,3;  $p < 0,05$ ), тяжким вихідним неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS — більше ніж 15 балів

Т а б л и ц я 1

Вихідні показники хворих з різним функціональним наслідком внутрішньомозкового крововиливу за модифікованою шкалою Ренкіна (M ± SD)

Показник	Сприятливий (n = 19)	Несприятливий (n = 85)	Летальний (n = 16)	p *
Вік, роки	59,3 ± 5,9	57,8 ± 9,6	59,9 ± 9,9	> 0,05
Систолічний АТ, мм рт. ст.	195,0 ± 30,7	198,5 ± 34,5	185,0 ± 36,3	> 0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	104,7 ± 12,6	110,8 ± 20,7	103,1 ± 21,5	> 0,05
Середній АТ, мм рт. ст.	134,8 ± 17,7	139,3 ± 24,1	129,5 ± 23,7	> 0,05
Глюкоза в крові, ммоль/л	7,1 ± 2,3	6,8 ± 3,5	10,8 ± 5,4	< 0,001
Оцінка за шкалою ком Глазго, бали	14,7 ± 0,6	14,0 ± 0,9	7,0 ± 3,4	< 0,001
Оцінка за NIHSS, бали	7,2 ± 3,0	14,1 ± 3,2	24,1 ± 4,8	< 0,001
Об'єм гематоми <sup>#</sup> , см <sup>3</sup>	9,0 [5,0; 17,0]	21,3 [10,0; 33,3]	82,0 [34,1; 148,9]	< 0,001
Зміщення серединних структур мозку, мм	3,9 ± 2,2	4,8 ± 2,6	11,5 ± 4,3	< 0,001

\* За критерієм Краскела — Уолліса.

<sup>#</sup> Наведено медіану та міжквартильні інтервали.

АТ — артеріальний тиск.

Таблиця 2

Порогові значення показників для прогнозування летального наслідку в гострий період супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

Показник	Порогове значення	Чутливість, %	Специфічність, %
Оцінка за шкалою ком Глазго	< 8 балів	82,3 (56,9—93,4)	91,4 (84,4—95,4)
Оцінка за NIHSS	> 15 балів	87,5 (63,9—96,5)	74,0 (64,8—81,5)
Лейкоцити	> 12,0 · 10 <sup>9</sup> /л	62,5 (38,6—82,5)	77,0 (69,0—84,8)
Зміщення серединних структур мозку	> 6 мм	81,2 (56,9—93,4)	90,4 (83,2—94,7)
Глюкоза в крові	> 10,0 ммоль/л	43,7 (23,1—66,8)	92,3 (85,5—96,0)
Об'єм гематоми	> 50,0 см <sup>3</sup>	68,7 (44,4—85,8)	90,4 (83,2—94,6)

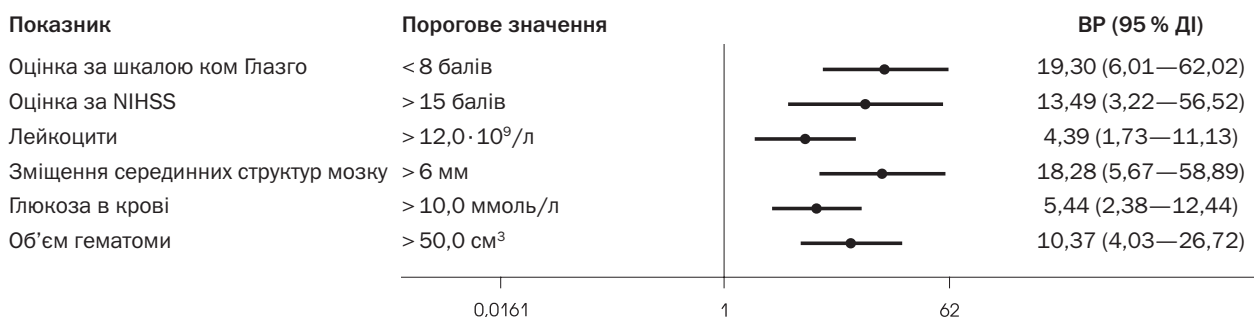


Рисунок. Прогностичні рівні клініко-параклінічних показників і відносний ризик летального наслідку в гострий період супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

(BP 13,49;  $p < 0,05$ ), лейкоцитозом понад 12,0 · 10<sup>9</sup>/л (BP 4,39;  $p < 0,05$ ), зміщенням серединних структур мозку понад 6 мм (BP 18,3;  $p < 0,05$ ), гіперглікемією понад 10,0 ммоль/л (BP 5,44;  $p < 0,05$ ) та об'ємом ВМГ понад 50,0 см<sup>3</sup> (BP 10,3;  $p < 0,05$ ) (рисунок).

Ми проаналізували прогностичний вплив статі та віку на виживання хворих у гострий період ВМК. Стать практично не впливала на виживання (BP 1,05; 95 % ДІ 0,91—1,22). Прогностичне значення віку для виживання хворих виявилось несуттєвим (BP 0,96; 95 % ДІ 0,83—1,10).

Виживання було значно гіршим у пацієнтів із ВМК, ускладненою проривом крові у шлуночки ( $\chi^2_{(1)} = 30,3$ ;  $p < 0,001$ ), між змінними виявлено відносно сильний зв'язок ( $\phi = 0,503$ ). Серед 40 пацієнтів із проривом крові у шлуночки частота летальних наслідків становила 21%. Із 16 пацієнтів, які померли до кінця терміну спостереження, 15 мали ВМК, ускладнені проривом крові у шлуночки. Наявність прориву крові у шлуночки значно збільшувала ризик летального наслідку у хворих із ВМК (BP 30,0; 95 % ДІ 4,1—219,1).

Летальні наслідки частіше спостерігали у хворих зі стресовою гіперглікемією ( $p = 0,017$ , критерій Фішера): в гострий період ВМК померли 4,5% хворих без стресової гіперглікемії та 29% хворих із стресовою гіперглікемією. Із 16 хворих, які померли в гострий період ВМК, у 9 осіб виявлено стресову гіперглікемію. Наявність цукрового діабету мало впливала на виживання хворих порівняно з пацієнтами без стресової гіперглікемії (BP 1,15; 95 % ДІ 0,95—1,4).

### Висновки

Несприятливий наслідок гострого періоду внутрішньомозкового крововиливу можна спрогнозувати у першу добу захворювання, використовуючи такі предиктори, як оцінка за шкалою ком Глазго менше ніж 8 балів, тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS понад 15 балів, лейкоцитоз понад 12 · 10<sup>9</sup>/л, гіперглікемія понад 10 ммоль/л, зміщення серединних структур мозку понад 6 мм, прорив крові у шлуночкову систему та об'єм гематоми понад 50 см<sup>3</sup>, що сприятиме розробці оптимальної лікувальної тактики.

## Література

1. Віничук С. М. Стрессова гіперглікемія після гострого ішемічного інсульту та її корекція з використанням людського інсуліну короткої дії — фармасуліну Н. // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 1 (39). — С. 75—84.
2. Arima H., Wang J. G., Huang Y. et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT trial // *Neurology*. — 2009. — Vol. 73. — P. 1963—1968.
3. Asch C. J., Luitse M. J., Rinkel G. J. et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9, N 2. — P. 167—176.
4. Chuang Y.-C., Chen Y.-M., Peng S.-K. et al. Risk stratification for predicting 30-day mortality of intracerebral hemorrhage. // *International Journal for Quality in Health Care.* — 2009. — Vol. 21, N 6. — P. 441—447.
5. Davis S. M., Broderick J., Hennerici M. et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 1175—1181.
6. Delcourt C., Huang Y., Arima H., Chalmers J. et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79. — P. 314—319.
7. Dowlatshahi D., Demchuk A. M., Flaherty M. L. et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76. — P. 1238—1244.
8. Guo X., Li H., Zhang Z. et al. Hyperglycemia and mortality risk in patients with primary intracerebral hemorrhage: a meta-analysis // *Mol. Neurobiol.* — 2015.
9. Hemphill J. C., Bonovich D. C., Besmertis L. et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 891—897.
10. Lee S. H., Kim B. J., Bae H. J. et al. Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53, N 3. — P. 429—434.
11. LoPresti M. A., Bruce S. S., Camacho E. et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage // *J. Neurol. Sci.* — 2014. — Vol. 15, N 345(1—2). — P. 3—7.
12. Maas M. B., Nemeth A. J., Rosenberg N. F. et al. Delayed intraventricular haemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage // *Neurology*. — 2013. — Vol. 80. — P. 1295—1299.
13. Nag C., Das K., Ghosh M. et al. Prediction of clinical outcome in acute hemorrhagic stroke from a single CT scan on admission // *North Am. J. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 4, N 10. — P. 463—467.
14. Palm F., Henschke N., Wolf J. et al. Intracerebral haemorrhage in a population-based stroke registry (LuSSt): incidence, aetiology, functional outcome and mortality // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260, N 10. — P. 2541—2550.
15. Qureshi A. I., Palesch Y. Y., Martin R. et al. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematomal edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage // *Neurocrit Care*. — 2011. — Vol. 15, N 3. — P. 428—435.
16. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis // *Scot. Med. J.* — 1957. — Vol. 2. — P. 200—213.
17. Tan X., He J., Li L. et al. Early hyperglycaemia and the early-term death in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage: a meta-analysis // *Intern. Med. J.* — 2014. — Vol. 44, N 3. — P. 254—260.

С. В. РОГОЗА

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

## Прогнозирование течения и исхода острого периода супратенториального внутримозгового кровоизлияния на фоне артериальной гипертензии

**Цель** — выявить предикторы течения и функционального исхода острого периода внутримозгового кровоизлияния (ВМК) у пациентов с артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 пациентов (70 мужчин и 50 женщин) с острым супратенториальным ВМК, возникшим впервые, на фоне артериальной гипертензии. Возраст больных — от 37 до 83 лет, средний возраст — (58,34 ± 9,1) года. В исследование не включали пациентов, перенесших нейрохирургическое лечение. Пациентов распределили на три группы в зависимости от исхода острого периода ВМК, который оценивали на 21-е сутки заболевания с помощью модифицированной шкалы Ренкина: первая — 19 больных с благоприятным исходом, вторая — 85 больных с неблагоприятным исходом, третья — 16 больных с летальным исходом.

**Результаты.** Статистически значимое повышение вероятности летального исхода в острый период супратенториального ВМК может быть обусловлено угнетением сознания по шкале ком Глазго — меньше 8 баллов (относительный риск (ОР) 19,3;  $p < 0,05$ ), тяжелым неврологическим дефицитом по шкале NIHSS — более 15 баллов (ОР 13,49;  $p < 0,05$ ), лейкоцитозом более  $12,0 \cdot 10^9 / \text{л}$  (ОР 4,39;  $p < 0,05$ ), смещением срединных структур мозга более 6 мм (ОР 18,3;  $p < 0,05$ ), гипергликемией более 10 ммоль/л (ОР 5,44;  $p < 0,05$ ) и объемом внутримозговой гематомы более 50,0 см<sup>3</sup> (ОР 10,3;  $p < 0,05$ ). Наличие прорыва крови в желудочки значительно увеличивает риск летального исхода (ОР 30,0).

**Выводы.** Предикторами неблагоприятного исхода острого периода ВМК являются: оценка по шкале ком Глазго, тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS, лейкоцитоз, стрессовая гипергликемия, смещение срединных структур мозга, прорыв крови в желудочки и объем гематомы.

**Ключевые слова:** внутримозговое кровоизлияние, прогнозирование, острый период, функциональный исход.

S. V. ROGOZA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Prediction of course and functional outcome of an acute period of hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhages against the background of arterial hypertension

**Objective** — to determine the predictors of course and functional outcome of an acute period of hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhages in patients with arterial hypertension (AH).

**Methods and subjects.** We analyzed 120 (70 male and 50 female) AH patients with acute hypertensive supratentorial intracerebral haemorrhage. Patients age was 37—83 years. Their mean age was  $58.3 \pm 9.1$  years, 58.3% were males. Patient received surgical evacuation of clot were excluded from the research. They were divided into three groups depending on the functional outcome of an acute period: 1<sup>st</sup> — 19 patients with favorable functional outcome, 2<sup>nd</sup> — 85 patients with unfavorable functional outcome and 3<sup>rd</sup> — 16 patients who died before completion of day 21. Functional outcome was obtained at 21 days with the modified Rankin Scale.

**Results.** Statistically possible increasing of fatal outcome can be due to: Glasgow Coma Scale score which is less than 8 (RR 19.3;  $p < 0.05$ ), severe stroke with NIHSS score more than 15 (RR 13.49;  $p < 0.05$ ), leukocytosis more than  $12.0 \cdot 10^9$  (RR 4.39;  $p < 0.05$ ), hyperglycemia more than 10 mmol/l (RR 5.44;  $p < 0.05$ ), midline shift more than 6 mm (RR 18.3;  $p < 0.05$ ) and hematoma volume more than  $50 \text{ cm}^3$  (RR 10.3;  $p < 0.05$ ). Intraventricular extension of bleed was highly correlated with an adverse outcome (RR 30.0) in acute period of intracerebral hemorrhages.

**Conclusions.** Poor outcome in acute period of hypertensive intracerebral hemorrhage can be predicted on admission by readily assessable factors such as GCS score less than 8, NIHSS score more than 15, leukocytosis more than  $12 \cdot 10^9$ , hyperglycemia more than 10.0 mmol/l, midline shift more than 6 mm, intraventricular extension of the hematoma and hematoma volume more than  $50 \text{ cm}^3$ . These predictors may be helpful in therapeutic strategies.

**Key words:** supratentorial intracerebral hemorrhages, prediction, acute period, functional outcome.

Є. І. СЛИНЬКО<sup>1</sup>, О. М. ХОНДА<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ<sup>2</sup>Київський медичний університет  
Української академії народної медицини

## Нейрохірургічне лікування пухлин, розташованих спереду від спинного мозку

**Мета** — удосконалити діагностику та хірургічне лікування екстремедулярних пухлин вентральної та вентролатеральної локалізації.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано результати лікування 350 хворих з екстремедулярними пухлинами вентральної та вентролатеральної локалізації, яких прооперували в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» у 1989—2014 рр. Жінок було 238 (68%), чоловіків — 112 (32%).

**Результати.** Розроблено алгоритм вибору хірургічного доступу з урахуванням рівня розташування пухлини. Для видалення пухлин, розташованих спереду від спинного мозку використано такі доступи (за стандартною міжнародною класифікацією): задній — у 196 спостереженнях, задньобічний — у 118, передньобічний — у 1, бічний — у 11, передній — у 4, віддалено-латеральний — у 16, екстремально-латеральний — у 4. Розглянуто відмінності у перебігу захворювання, неврологічній симптоматиці, інструментальній, лабораторній, диференційній діагностиці, результатах хірургічного втручання при екстремедулярних пухлинах вентральної та вентролатеральної локалізації.

**Висновки.** Адекватний вибір хірургічного доступу залежить від локалізації пухлини, її величини та поширення. При вентролатеральному поширенні пухлини в усіх відділах спинного мозку застосовують усі варіанти задньобічного доступу, при вентральному — варіанти бічного доступу, при незначному паравертебральному рості пухлини — варіанти задньобічного доступу, при значному паравертебральному рості — відповідний варіант передньобічного доступу. Основним принципом успішного видалення екстремедулярних вентральних і вентролатеральних пухлин є адекватна резекція кісткових елементів, що забезпечує прямий доступ до новоутворення та дає змогу зменшити тракцію невральних структур.

**Ключові слова:** екстремедулярна пухлина, спинний мозок, невринома, менінгіома, діагностика, хірургічне лікування.

Позамозкові спінальні пухлини в цілому не становлять проблеми для нейрохірургічного лікування, однак пухлини, розташовані вентрально від спинного мозку (СМ), — складні для хірургічного видалення, оскільки часто асоціюються з травмацією СМ, поглибленням неврологічного дефіциту після операції, а тотальне видалення не завжди можливе [2, 3]. Через труднощі з тотальним видаленням часто спостерігається продовження росту цих пухлин [1, 5]. Екстремедулярні пухлини СМ вентральної та вентролатеральної локалізації — найскладніші для хірургічного лікування. Недостатньо проаналізовано оперативні доступи, які застосовують для їх видалення [4, 6].

© Є. І. Слинко, О. М. Хонда, 2015

**Мета роботи** — удосконалити діагностику та хірургічне лікування екстремедулярних пухлин вентральної та вентролатеральної локалізації.

### Матеріали і методи

Проаналізовано історії хвороби 1520 хворих, прооперованих з приводу екстремедулярних пухлин у клініці спінальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» в період з 1989 до 2014 р. Екстремедулярні пухлини відповідно до розташування щодо поверхні СМ розподілили на: 1) дорзальні, 2) дорзолатеральні, 3) латеральні, 4) вентролатеральні, 5) вентральні, 6) вентродорзолатеральні.

Вентральні та вентролатеральні екстремедулярні пухлини виявлено у 350 (24,6%) хворих (основний

матеріал дослідження). Вік хворих — від 18 до 80 років. Жінок було 238 (68%), чоловіків — 112 (32%).

У період з 1989 до 2014 р. усім хворим в умовах стаціонару провели детальне клінічне обстеження (неврологічний огляд з використанням стандартизованих бальних шкал, огляд терапевта, при краніовертебральній локалізації пухлини — огляд нейроофтальмолога та отоневролога). Для уточнення характеру і локалізації патологічного процесу використовували дані магнітно-резонансної (МРТ) та комп'ютерної томографії (КТ), спінальної селективної ангіографії.

МРТ до операції виконано всім хворим. За потреби МРТ проводили з контрастним посиленням за допомогою магневісту. У 7 випадках МРТ виконано у судинному режимі для виявлення дислокації хребтової артерії. Також МРТ проводили всім пацієнтам протягом 15 днів після операції.

КТ виконували переважно після операції для уточнення характеру і меж використаних хірургічних доступів. КТ проводили в аксіальній проекції. У складних випадках додатково застосовували реконструкцію у фронтальній проекції з тривимірною реконструкцією. КТ до операції виконано 30% хворих. Переважно це були пацієнти, яким в анамнезі проводили КТ-дослідження.

Для уточнення функціонального стану СМ і його корінців у 30 хворих до та після операції застосовували електронейроміографію.

Ангіографічне дослідження виконували для уточнення взаєморозташування магістральних судин шийної ділянки і краніовертебрального переходу та пухлини, визначення напрямку дислокації артерій, виявлення додаткової судинної сітки новоутворення. Дані ангіографії враховували при виборі оперативного доступу до пухлини та орієнтування хірурга під час операції. Вертебральну ангіографію виконано 6 хворим, спінальну селективну ангіографію — 4 з використанням передніх і передньобічних доступів для уточнення взаєморозташування судин СМ і пухлини, локалізованої в грудному відділі.

Статистичну обробку матеріалу виконано за допомогою програм Microsoft Excel 2003 і SPSS з використанням t-критерію Стьюдента, Z-критерію і критерію Пірсона.

### Результати та обговорення

У 200 (57,1%) спостереженнях виявлено менінгіоми, у 150 (42,9%) — невриноми. На рівні верхньошийного (С1—С3) відділу СМ розташовано 58 пухлин вентральної та вентролатеральної локалізації, з них 24 менінгіоми і 34 невриноми, на рівні нижньошийного (С4—С7) відділу — 50, з них 27 менінгіом і 23 невриноми, на рівні верхньогрудного (Т1—Т5) відділу — 73, з них 56 менінгіом і 17 невриноми, на рівні нижньогрудного (С4—С7) відділу — 74, з них 42 менінгіоми і 32 невриноми, на груднопереколовому (Т11—L1) рівні — 31, з них 17 менінгіом і 14 невриноми.

Усі спостереження розподілили на 3 групи: I — 1989—1998 рр., II — 1999—2005 рр., III — 2006—2014 рр. (табл. 1—3).

У зазначені періоди спостерігали майже однакову кількість хворих з вентральними та вентролатеральними екстремедулярними пухлинами. У 1989—2008 рр. для їх видалення застосовували немікрохірургічні технології і лише задній доступ. Тоді не використовували МРТ, КТ, мієлографію з водорозчинними контрастами, тому встановити вентральну або вентролатеральну локалізацію новоутворення було практично неможливо. З допомогою топічної діагностики, радіоізотопної мієлографії, мієлографії з використанням жиророзчинних контрастів до операції вдавалося виявити в кращому випадку лише рівень локалізації пухлини.

У 1999—2005 рр. використовували мікрохірургічний інструментарій та світлооптичну техніку з невеликим (до 3-разового) збільшенням. З метою діагностики застосовували мієлографію з водорозчинними контрастами. МРТ виконували на апаратах з малою напругою магнітного поля, тому до операції діагноз вентрального або вентролатерального розташування новоутворення не завжди можна було встановити. У зв'язку з цим при видаленні таких пухлин використовували переважно задній доступ.

У 2006—2014 рр. застосовували мікрохірургічну та світлооптичну техніку з великим (8—12-разовим) збільшенням, а також різні доступи (задні, задньобічні, бічні, передні, передньобічні, far-lateral (віддалено-латеральні), extreme-lateral (екстремально-латеральні)) залежно від локалізації пухлини.

Нами була запропонована схема (рис. 1) для точної доопераційної топічної діагностики дорзального, дорзолатерального, латерального, вентролатерального та вентрального розташування пухлини. Вентральними пухлинами вважали такі, які розташовувалися у секторах А з обох боків або у разі великого розміру поширювалися на обидва сектори SA. При цьому СМ зміщувався в сектори SP і P. Якщо пухлина займала сектори А з одного або обох боків, сектор SA або LA з одного боку, зміщуючи СМ у сектори P, PL, LP на протилежному боці, її класифікували як вентролатеральну.

При оцінці ступеня зміщення СМ пухлиною та виборі оперативного доступу ми використовували схему поділу поперечного перерізу каналу СМ і його вмісту на 16 секторів. Співвідношення площі поперечного перерізу СМ та площі дурального мішка розраховували за формулою площі еліпса

$$S = \pi \times a \times b,$$

де  $a$  і  $b$  — малий і великий радіуси еліпса.

Для визначення ступеня компресії СМ за даними МРТ ми розподілили наші спостереження на три групи:

I — площа поперечного перерізу пухлини менше ніж площа поперечного перерізу каналу СМ —  $1 > +1/3$  — компресія незначна, зсуву СМ практично немає;

Таблиця 1

Хворі з вентральними та вентролатеральними екстремедулярними пухлинами, прооперовані у 1989—1998 рр.

Рівень ураження СМ	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	Усього
C1—C3	4/2	3/0	1/0	1/1	0/1	—	—	0/1	2/2	2/1	7/8
C4—C7	1/0	1/1	—	1/1	0/1	0/4	0/1	2/1	1/0	1/1	12/8
T1—T5	1/1	7/3	4/0	0/2	0/2	—	2/3	0/3	1/5	2/2	3/15
T6—T10	0/1	3/1	2/2	0/2	—	0/1	0/1	0/1	1/3	0/1	14/22
T11—L2	—	0/1	2/0	1/0	—	1/0	0/1	0/1	—	0/1	6/3
Усього	6/4	11/6	7/3	3/6	0/4	1/5	3/6	2/7	4/10	5/5	42/56
Разом	10	17	10	9	4	6	9	9	14	10	98

Тут і в табл. 2, 3 дані наведено у вигляді «кількість невриноом/кількість менінгіом».

Таблиця 2

Хворі з вентральними та вентролатеральними екстремедулярними пухлинами, прооперовані у 1999—2005 рр.

Рівень ураження СМ	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Усього
C1—C3	3/1	1/1	1/1	2/2	—	2/0	2/1	11/6
C4—C7	2/2	0/1	1/6	1/2	—	2/2	1/1	6/14
T1—T5	1/6	2/3	0/4	2/1	2/4	0/1	2/4	7/23
T6—T10	2/3	—	2/2	1/3	1/2	3/2	1/1	11/13
T11—L2	1/2	—	0/1	0/1	—	—	1/1	2/5
Усього	9/14	3/5	4/14	6/8	3/6	6/6	6/8	37/61
Разом	23	8	18	14	9	12	14	98

Таблиця 3

Хворі з вентральними та вентролатеральними екстремедулярними пухлинами, прооперовані у 2006—2014 рр.

Рівень ураження СМ	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Усього
C1—C3	2/3	2/1	2/2	1/3	4/2	4/0	0/1	0/2	3/1	26/22
C4—C7	1/0	2/2	0/1	1/1	1/1	—	1/3	0/3	2/2	8/13
T1—T5	2/2	0/3	0/4	0/3	3/4	2/2	3/6	2/5	6/3	11/22
T6—T10	0/1	1/1	1/2	2/3	3/0	—	1/2	1/1	2/2	9/14
T11—L2	1/2	3/1	0/3	0/1	2/2	—	1/1	1/0	0/1	16/13
Усього	6/8	8/8	3/12	4/11	13/9	6/2	5/13	4/11	13/8	70/84
Разом	14	16	15	15	22	8	21	18	25	154

II — площа поперечного перерізу пухлини дорівнює площі поперечного перерізу каналу СМ — 1 (пухлина) + 1 (СМ) / 3 (дуральний простір) — компресія СМ помірна, СМ зміщений на 1 квадрат (див. рис. 1);

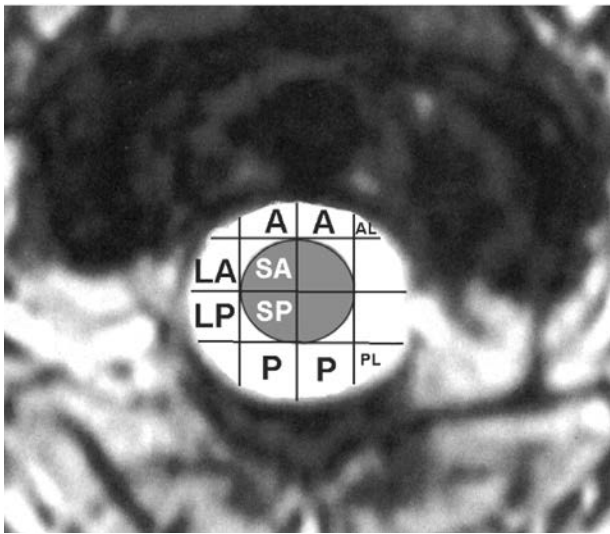
III — площа поперечного перерізу пухлини дорівнює сумі двох площ поперечного перерізу каналу СМ — 2+1/3, виражена компресія СМ, лікворні простори на рівні пухлини блоковані, СМ зміщений на 2 квадрати (див. рис. 1, 2).

На підставі вивчення інтраопераційних топографоанатомічних особливостей екстремедуляр-

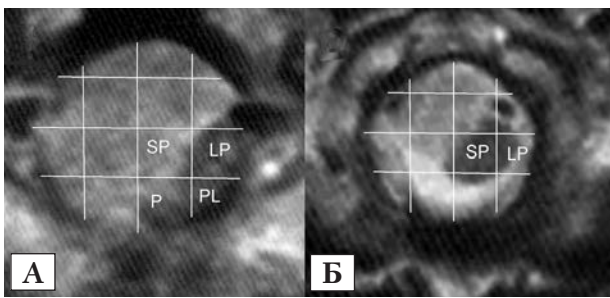
них пухлин у 2000—2008 рр. виділено такі варіанти розташування новоутворень: вентральні, вентролатеральні, латеральні, дорзоплатеральні та дорзальні.

Пухлини вентральної локалізації розташовуються між задньою поверхнею тіл хребців і передньою поверхнею СМ. Латеральною межею їх поширення є місце виходу корінців СМ.

Вентролатеральні пухлини розташовуються між задньобічною поверхнею тіл хребців, коренями дуг попереду та передньобічною поверхнею СМ позаду. Фактично їх передньою та задньою межами є



**Рис. 1.** Схема розташування секторів інтрадуральних просторів і спинного мозку: A — anterior; AL — anterolateral; LA — later anterior; LP — later posterior; SA — spinal cord anterior; SP — spinal cord posterior; P — posterior; PL — posterior lateral



**Рис. 2.** Схеми компресії та зміщення спинного мозку по аксіальних зрізах пухлини: А — зріз на рівні С1, Б — зріз на рівні С2; LP — later posterior; SP — spinal cord posterior; P — posterior; PL — posterior lateral

проекція на стінки хребтового каналу місця виходу із СМ його передніх і задніх корінців.

Пухлини латеральної локалізації розташовуються між бічною поверхнею СМ і коренями дуг, між хребцевими суглобами. Дорзолатеральні новоутворення розташовані між дорзолатеральною поверхнею СМ (від місця виходу задніх корінців до задньої середньої борозни СМ) і половиною дуги хребця.

Дорзальні пухлини розташовані між задньою поверхнею СМ (між місцем виходу правих і лівих корінців СМ) і дугами хребців.

Більші вендролатеродорзальні пухлини займають половину поверхні СМ.

На підставі вивчення інтраопераційних топографоанатомічних особливостей екстремедулярних пухлин виділено такі варіанти їх росту:

I — екстремедулярні пухлини, які найчастіше розташовані між твердою мозковою оболонкою та СМ;

II — лише проростання твердої оболонки СМ або розташування пухлини епідурально внаслідок проростання твердої мозкової оболонки;

III — пухлина розташована під твердою мозковою оболонкою дурального вивороту корінців і росте у напрямку СМ.

IV — пухлина виходить зі шванівських оболонок спінального корінця дистальніше за його ганглії і через міжхребцевий отвір росте епідурально в хребетний канал, здавлюючи СМ;

V — пухлина виходить зі шванівських оболонок спінального корінця дистальніше за його ганглії, розширює міжхребцевий отвір і поширюється паравертебрально;

VI — поєднання IV і V варіантів росту екстремедулярних пухлин (табл. 4).

Для видалення екстремедулярних пухлин вендральної та вендролатеральної локалізації, розташованих попереду від СМ, ми використовували такі доступи (за стандартною міжнародною класифікацією): задній доступ — у 196 спостереженнях, задньобічний — у 118, передньобічний — в 1, бічний — в 11, передній — у 4, far-lateral (віддалено-латеральний) — у 16, extremal-lateral (екстремально латеральний) — у 4.

Ми розробили схему оперативних доступів на різних рівнях хребта (рис. 3).

Дані щодо доступів, які застосовували для видалення екстремедулярних пухлин вендральної та вендролатеральної локалізації, розташованих попереду від СМ, наведено в табл. 5.

Вибір доступу і техніки видалення екстремедулярних інтрадуральних пухлин вендральної та вендролатеральної локалізації визначався насамперед локалізацією новоутворення щодо поверхні СМ і рівнем його розташування вздовж хребта.

Показання до використання різних оперативних доступів визначали залежно від топографоанатомічних особливостей пухлини. У табл. 6 наведено розроблений нами алгоритм вибору хірургічного доступу з урахуванням рівня розташування пухлини.

Т а б л и ц я 4  
Частота виявлення різних варіантів росту екстремедулярних вендральних і вендролатеральних пухлин у 2000—2008 рр.

Тип росту пухлини	Невриноми	Менінгіоми
I	30 (20,0%)	177 (88,5%)
II	—	22 (11,0%)
III	71 (47,3%)	4 (2,0%)
IV	27 (18,0%)	—
V	12 (8,0%)	—
VI	10 (6,7%)	—

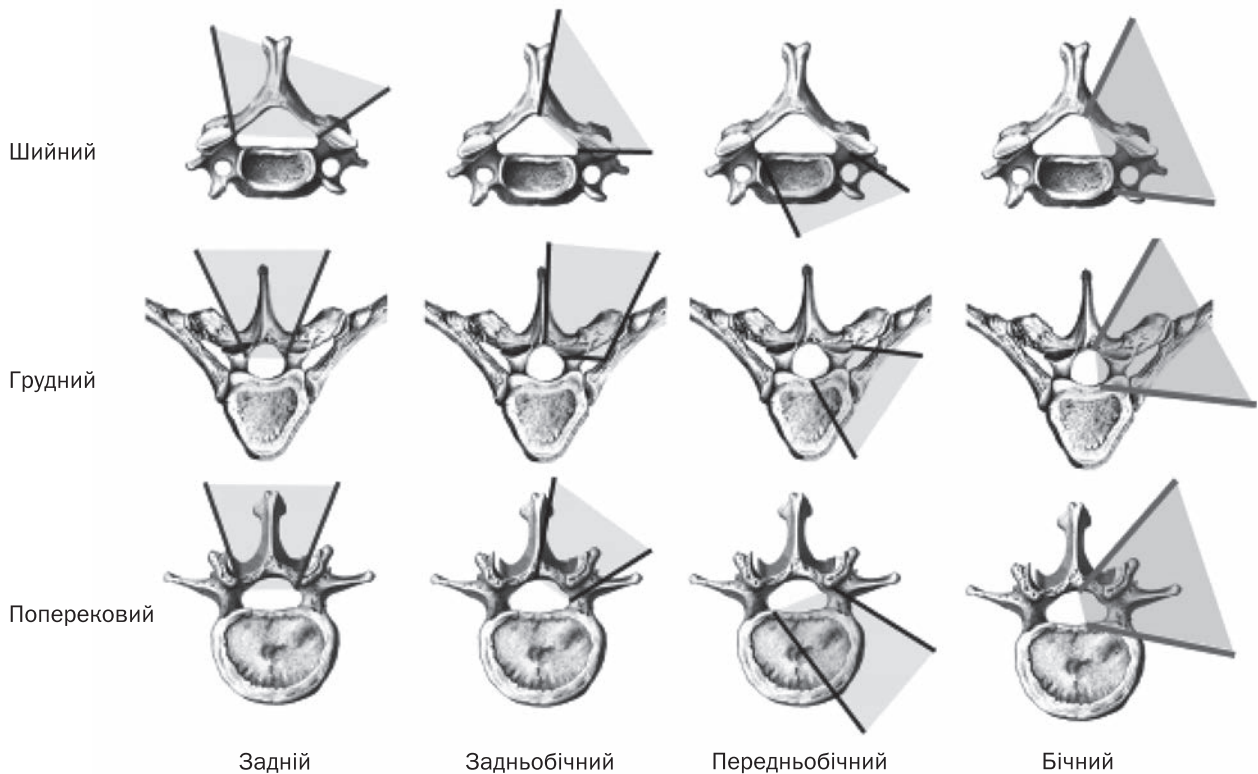


Рис. 3. Схема доступів на різних рівнях хребта

Алгоритм вибору оперативного доступу залежно від топографоанатомічного варіанту росту пухлини наведено у табл. 7.

Вибір доступу залежав від локалізації та розмірів пухлини. Задньобічний доступ використовували для видалення пухлини I типу, якщо вона займала сектори А з одного боку або сектори LA, LP, зміщувала CM у сектори LA, LP, PL на протилежному боці, займаючи сектор SA.

Бічні доступи використовували у випадках, коли пухлина II або III типу займала сектори А з одного або двох боків, сектор SA з одного боку або сектор LA, зміщуючи CM у протилежний бік — у сектори P, PL, LP.

Передньобічний або екстремально-латеральний доступи на краніовертебральному рівні використовували при пухлинах II та III типу у випадках, якщо вони займали сектори А з двох боків, додат-

Таблиця 5

Зведена таблиця оперативних доступів, використаних при екстремедулярних пухлинах вентральної та вентролатеральної локалізації за всі періоди спостереження

Оперативний доступ	Відділ хребта, на якому виконано втручання					Усього
	Шийний (n = 141)		Грудний (n = 164)		Грудо-поперековий (n = 45)	
	C1—C3	C4—C7	T1—T5	T6—T10	T11—L2	
Задній	32	40	48	60	16	196
Задньобічний	26	19	27	20	26	118
Бічний	—	—	5	3	3	11
Передньобічний	—	—	1	—	—	1
Передній	2	2	—	—	—	4
Віддалено-латеральний	16	—	—	—	—	16
Екстремально-латеральний	4	—	—	—	—	4
Усього	80	61	81	83	45	350

Таблиця 6

**Алгоритм вибору оперативного доступу залежно від рівня розташування пухлини**

Оперативний доступ	Шийний		Грудний		Грудо-поперековий	
	В	ВЛ	В	ВЛ	В	ВЛ
Задній	В	ВЛ	В	ВЛ	В	ВЛ
Задньобічний <sup>1</sup>	—	—	—	—	—	—
Бічний <sup>2</sup>	—	+	—	+	—	+
Передньобічний <sup>3</sup>	+	—	+	—	+	—
Передній	+	—	+	—	+	—

В — вентральне розташування пухлини, ВЛ — вентролатеральне.

<sup>1</sup>Стандартний варіант задньобічного доступу передбачає геміламінектомію та медіальну фасетектомію. За потреби геміламінектомія може бути розширена до ламінектомії, медіальна фасетектомія — до повної фасетектомії.

<sup>2</sup>У разі розташування пухлини у верхньошийному відділі використовують варіанти бічного доступу — віддалено-латеральний та екстремально-латеральний; у разі розташування у середньо- та нижньошийному відділі — повну фасетектомію з виділенням хребтової артерії; у разі розташування у грудному відділі — поєднання повної фасетектомії та костотрансверзектомії або повної фасетектомії, костотрансверзектомії та бічної торакотомії.

<sup>3</sup>При розташуванні пухлини у шийному відділі і значному паравертебральному рості застосовують передній паратрахеальний доступ, при розташуванні новоутворення у грудному відділі — різні варіанти передньої торакотомії.

Таблиця 7

**Вибір оперативного доступу залежно від топографоанатомічного варіанта росту пухлини**

Тип росту пухлини	Задній	Задньобічний	Бічний	Передньобічний	Передній
I	+	+	+	+	+
II	+	+	+	+	+
III		+			
IV		+			
V		+	+	+	+
VI		+	+	+	+

Таблиця 8

**Розподіл спостережень за радикальністю видалення пухлини, %**

Видалення пухлини	1983—1992 рр.	1993—1999 рр.	2000—2008 рр.
Тотальне	80,6	85,5	95,3
Субтотальне	14,2	11,1	4,5
Парціальне	5,2	3,4	1,2

ково — сектор AL і особливо сектори A і SA з обох боків, зміщуючи СМ дозад у сектори Р.

Таким чином, адекватний вибір хірургічного доступу залежить насамперед від локалізації пухлини, її розмірів і поширення. При вентролатеральному розташуванні новоутворення в усіх відділах СМ можна застосовувати всі варіанти задньобічного доступу, при вентральному розташуванні — варіанти бічного доступу, при незначному паравертебральному поширенні пухлини — варіанти задньобічного доступу, при значному паравертебральному рості — відповідний варіант передньобічного доступу.

При локалізації пухлини у верхньошийному відділі СМ використано віддалено-латеральний доступ у 16 хворих, екстремально-віддалений — у 4. Згідно з даними літератури, завдяки впровадженню в клінічну практику екстремально-латеральних і віддалено-латеральних доступів вдалося істотно поліпшити результати оперативних втручань.

Однобічний задньобічний доступ шляхом виконання ламінектомії або геміламінектомії на грудному рівні ми використовували найчастіше — у 47 (84%) спостережень. Двобічний задньобічний доступ з резекцією суглобових відростків застосовували для видалення пухлин великого розміру з паравертебральним ростом за необхідності фіксації хребта, однобічну костотрансверзектомію — для видалення пухлин з поширенням у корпорокосто-трансверзний трикутник, утворений тілом хребця медіально та поперечними відростками разом з голівками ребер латерально, або новоутворень, які уражували поперечні відростки, голівки ребер, двобічну костотрансверзектомію — для видалення пухлин з двобічним паравертебральним поширенням і подальшою фіксацією хребта. Доступ дає змогу виконати двобічний екстракавітарний доступ, повністю видалити пухлину, здійснити корпородез. У 4 хворих виконали задньобічну торакотомію для видалення пухлини з паравертебральним ростом і поширенням у задньобічні відділи грудної клітки.

Передньобічну торакотомію використали в 1 хворого для видалення пухлин тіл хребців з вентральним поширенням у ділянку аорти, парної та напівнепарної вен.

Основним чинником, який ускладнює безпосереднє видалення вентральних і вентролатеральних пухлин, була мала рухливість СМ у спинномозковому каналі. Удосконалення хірургічних доступів і впровадження мікроскопічної техніки дають змогу домогтися радикальності видалення цих новоутворень у більшості випадків. Чинниками, які збільшують ризик незадовільного функціонального результату оперативного втручання, є щільна консистенція або осифікація пухлини, її великі розміри, виконання операції за наявності грубих неврологічних порушень.

Розроблені та використані нами диференційні доступи і методики видалення пухлин СМ з урахуванням їх гістоструктури та особливостей топогра-

фії дали змогу значно підвищити радикальність оперативних втручань у 2000—2008 рр. порівняно з іншими періодами спостереження (табл. 8).

За комп'ютеризованою картою обстеження хворих оцінили неврологічні порушення: рухові, чутливі провідникові розлади, зміни глибоких рефлексів, радикулярний і сегментарний больовий синдром, порушення функції тазових органів. Отримані результати зіставляли з доопераційними даними для кожного періоду дослідження. Кожний симптом у карті оцінювали у балах: 0 балів — то-

тальне порушення функції, від 2 до 5 балів — повністю збережена функція. Максимальна кількість балів — 23 (табл. 9).

Катамнез простежено у 85 % хворих. Віддалені результати лікування оцінювали в середньому через  $(36,1 \pm 1,2)$  міс після операції. Мінімальний період спостереження — 3 тиж після операції, максимальний — 19 років. Якість життя пацієнтів оцінювали за шкалою оцінки якості життя оперованих спінальних онкологічних хворих (RAND 36 — Item Health Survey 1.0) (табл. 10).

Таблиця 9

Результати порівняння стандартизованої оцінки неврологічної симптоматики з використанням комп'ютеризованої карти бальної оцінки неврологічних симптомів до та після операції

Неврологічні порушення	Максимальний бал	1989—1998 рр.			1999—2005 рр.			2006—2014 рр.		
		До операції	Після операції	Динаміка, %	До операції	Після операції	Динаміка, %	До операції	Після операції	Динаміка, %
Рухові	5	1,45	2,95	8,7	2,65	3,15	4,8	4	4,75	18,8
Чутливі	4	2,64	3,04	7	2,88	3,01	16	3,56	3,96	20,5
Больовий синдром	5	2,04	2,85	10,3	2,95	3,3	11,9	4,05	4,75	17,2
Спастичність	4	2,22	2,9	6,8	2,62	2,92	10,3	3,08	3,72	20,8
Глибокі рефлексії	4	2,12	2,86	7,1	2,44	2,98	9,8	3,16	3,84	21,5
Патологічні рефлексії	1	0,69	0,76	10,1	0,63	0,68	7,9	0,8	0,95	18,8
Бульбарні розлади	3	2,01	2,15	5,6	2,19	1,28	14,5	2,55	2,89	20,7
Тазові розлади	2	1,01	1,3	12,9	1,08	1,44	24	1,58	1,92	21,5

Таблиця 10

Якість життя хворих з вентральними та вентролатеральними екстремедулярними пухлинами у ранній та віддалений післяопераційний період (за шкалою RAND 36—Item Health Survey 1.0), бали

Показник	1989—1998 рр.			1999—2005 рр.			2006—2014 рр.		
	До операції	Ранній післяопераційний період	Через 3 роки після операції	До операції	Ранній післяопераційний період	Через 3 роки після операції	До операції	Ранній післяопераційний період	Через 3 роки після операції
Фізичний стан	59,8	64,7	77,8	60,5	65,8	78,7	63,6	72,6	82,7
Фізичні обмеження життєдіяльності	48,6	67,5	73,6	49,7	69,1	75,4	51,5	72,4	79,7
Емоційні обмеження життєдіяльності	39,8	71,5	75,5	39,6	72	75,7	39,8	72	79,7
Енергія/втома	33,9	50,8	56,5	34,1	50,9	57,2	34,6	51,4	59,6
Емоційний стан	40,5	65,8	69,4	41,5	65,9	69,8	41,9	66,8	73,2
Соціальний статус	47,8	68,8	78,8	48,5	70,5	79,5	48,8	77,4	81,6
Рівень болю	42,4	60,3	67,9	41,6	65,1	69,8	42,3	67,5	74,2
Загальне здоров'я	45,8	58,9	65,3	46,3	60,6	67,1	46,5	63,5	70,8

## Висновки

Адекватний вибір хірургічного доступу залежить від локалізації пухлини, її величини та поширення. При вентролатеральному поширенні пухлини в усіх відділах спинного мозку застосовують усі варіанти задньобічного доступу, при вентральному — варіанти бічного доступу, при незначному паравертебральному рості пухлини — варіанти задньобічного доступу, при значному паравертебральному рості — відповідний варіант передньобічного доступу.

Основним принципом успішного видалення екстремедулярних вентральних і вентролатеральних пухлин є адекватна резекція кісткових елементів, що забезпечує прямий доступ до новоутворення та дає змогу зменшити тракцію невральних структур. Побоювання щодо виникнення дестабілізації хребта не повинно бути приводом для відмови від видалення пухлини, оскільки нестабільності

завжди можна запобігти, виконавши стабілізацію хребта після завершення видалення пухлини.

Виявлено кореляцію між використаним оперативним доступом і результатами лікування згідно з бальною оцінкою неврологічного статусу ( $\chi = 0,053$  при  $p < 0,05$ ). При доступі, який дає змогу забезпечити прямий вихід до пухлини та уникнути тракції спинного мозку і його корінців, результати лікування достовірно кращі.

Порівняльний аналіз якості життя хворих, прооперованих в період 2000—2008 рр., до та після операції свідчить про поліпшення всіх показників як у ранній, так і у віддалений післяопераційний період незалежно від рівня локалізації пухлини. Кращі результати отримано в групі хворих з пухлинами грудноперекевого рівня, гірші — при локалізації пухлини на верхньо- та нижньошийному рівні спинного мозку.

## Література

1. Acosta Jr. F. L., Aryan H. E. et al. Modified paramedian transpedicular approach and spinal reconstruction for intradural tumors of the cervical and cervicothoracic spine: clinical experience // *Spine (Phila Pa 1976)*. — 2007. — Vol. 32 (6). — P. E203—E210.
2. Barami K., Dagnew E. Endoscope-assisted posterior approach for the resection of ventral intradural spinal cord tumors: report of two cases // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 2007. — Vol. 50 (6). — P. 370—373.
3. Kim C. H., Chung C. K. Surgical outcome of a posterior approach

- for large ventral intradural extramedullary spinal cord tumors // *Spine (Phila Pa 1976)*. — 2011. — Vol. 36 (8). — P. E531—E537.
4. Lei P., Wu Y., Li Z. Y., Wang Y. Microsurgical resection of tumors lateroventral and ventral to the high cervical spinal cord // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2005. — Vol. 118 (10). — P. 828—832.
5. Nakamura M., Ishii K., Watanabe K. et al. Surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: prognosis and complications // *Spinal Cord*. — 2008. — Vol. 46 (4). — P. 282—286.
6. Slin'ko E. I. Al-Qashqish Intradural ventral and ventrolateral tumors of the spinal cord: surgical treatment and results // *Neurosurg. Focus*. — 2004. — Vol. 17 (1). — ECP2.

Е. І. СЛЫНЬКО<sup>1</sup>, А. Н. ХОНДА<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Київський медичинський університет Української академії народної медицини

## Нейрохірургическое лечение опухолей, расположенных спереди от спинного мозга

**Цель** — усовершенствовать диагностику и хирургическое лечение экстремедулярных опухолей вентральной и вентролатеральной локализации.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 350 больных с экстремедулярными опухолями вентральной и вентролатеральной локализации, которых прооперировали в ГУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України» в 1989—2014 гг. Женщин было 238 (68%), мужчин — 112 (32%).

**Результаты.** Разработан алгоритм выбора хирургического доступа с учетом уровня расположения опухоли. Для удаления опухолей, расположенных спереди от спинного мозга, применяли следующие доступы (согласно стандартной международной классификации): задний — в 196 наблюдениях, заднебоковой — в 118, переднебоковой — в 1, боковой — в 11, передний — в 4, удаленно-латеральный — в 16, экстремально латеральный — в 4. Рассмотрены отличия в течении заболевания, неврологической симптоматике, инструментальной, лабораторной, дифференциальной диагностике, результатах хирургического вмешательства при экстремедулярных опухолях вентральной и вентролатеральной локализации.

**Выводы.** Адекватный выбор хирургического доступа зависит от локализации опухоли, ее размера и распространения. При вентролатеральном распространении опухоли во всех отделах спинного мозга применяют все варианты заднебокового доступа, при вентральном — варианты бокового доступа, при

незначительном паравертебральном росте опухоли — варианты заднебокового доступа, при значительном паравертебральном росте — соответствующий вариант переднебокового доступа. Основным принципом успешного удаления экстрamedулярных вентральных и вентролатеральных опухолей является адекватная резекция костных элементов, что обеспечивает прямой доступ к новообразованию и позволяет уменьшить тракцию невралных структур.

**Ключевые слова:** экстрamedулярная опухоль, спинной мозг, невринома, менингиома, диагностика, хирургическое лечение.

E. I. SLYNKO <sup>1</sup>, O. M. KHONDA <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Kyiv Medical University of UAFM

## Neurosurgical treatment ventral spinal cord tumors

**Objective** — to improve the diagnosis and surgical treatment of extramedullary tumors of ventral and ventral-lateral localization.

**Methods and subjects.** The research is based on results of surgical treatment at 350 patients with extramedullary tumors of ventral and ventral-lateral localization, been operated in SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine» from 1989 to 2014. There were 238 (68%) women and 112 (32%) men.

**Results.** The algorithm for surgical approach choice depending on tumor location has been developed. For tumor removing, located in front of spinal cord, next approaches were used (according to international classification): posterior — in 196 cases, posterior-lateral — in 118, anterior-lateral — in 1, lateral — in 11, anterior — in 4, far-lateral — in 16, external-lateral — in 4. The differences of disease clinical course, neurological symptomatic, instrumental, laboratory and differential diagnostics, results of surgical treatment at extramedullary tumors of ventral and ventral-lateral localization were considered.

**Conclusions.** The proper choice of surgical approach depends on the tumor localization, size and expansion. At ventral-lateral tumor localization in all spinal cord segments a surgeon should apply all variants of posterior-lateral approach, at ventral localization it should be lateral, at mild paravertebral tumor growth it is necessary to apply posterior-lateral approach, at significant growth it is better to apply anterior-lateral approach. The key point of successful extramedullary tumors of ventral and ventral-lateral localization surgery is the proper resection of bone elements that provides with the direct access to a tumor and allows to reduce neural structures traction.

**Key words:** extramedullary tumor, spinal cord, neurinomas, meningioma, diagnosis, surgical treatment.



О. М. ЛІСЯНИЙ

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

## Герпесвірусна контамінація медулобластом та гліальних пухлин головного мозку

**Мета** — вивчити персистенцію вірусів герпесного типу в медулобластомах та гліальних пухлинах головного мозку.

**Матеріали і методи.** Вивчено 103 зразки пухлин головного мозку, взяті для дослідження відразу після нейрохірургічного їх видалення. Віруси герпесу (1/2, 6, 7, вірус Епштейна—Барр (ВЕБ), цитомегаловірус (ЦМВ)) досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу та з електрофоретичною реєстрацією за допомогою наборів виробництва «Амплісенс» та «ДНК-технологія».

**Результати.** Встановлено, що в злоякісних пухлинах головного мозку методами ПЛР у 45—50% випадках виявляються два віруси герпесної природи — ЦМВ та ВЕБ, тоді як герпеси 1/2, 6 і 7-го типу практично не трапляються. Частота вірусної контамінації ЦМВ пухлин медулобластомної природи в 1,5 разу вища в дорослих порівняно з дітьми, тоді як частота забруднення ВЕБ пухлин була однаковою у дітей і дорослих. Залежно від вірусної контамінації тканини медулобластом та інших пухлин мозку можна розподілити на чотири групи: пухлини без вірусів, пухлини з двома вірусами та пухлини з ЦМВ або ВЕБ.

**Висновки.** Серед пухлин мозку трапляються як пухлини без вірусів, так і пухлини з вірусами. ПЛР дає змогу швидко виявити вірусну контамінацію пухлинного матеріалу.

**Ключові слова:** вірус герпесу 4-го та 5-го типу, вірус Епштейна—Барр, цитомегаловірус, медулобластоми, гліальні пухлини головного мозку.

В останнє десятиріччя нейроонкологи та вірусологи досліджують роль цитомегаловірусу (ЦМВ) у розвитку злоякісних пухлин головного мозку [1—3, 7, 10, 14]. Єдиної думки щодо його впливу як на індукцію, так і на злоякісність пухлин немає, що стало приводом для проведення в 2011 р. у Нью-Йорку спільного симпозиуму нейроонкологів та вірусологів з цієї проблеми, на якому було запропоновано узгоджену точку зору — необхідно проводити дослідження для визначення як умов накопичення вірусу, так і його ролі в розвитку пухлин мозку [12, 14].

**Мета роботи** — вивчити персистенцію вірусів герпесного типу в медулобластомах та гліальних пухлинах головного мозку.

### Матеріали і методи

Вивчено 103 зразки пухлин головного мозку пацієнтів, прооперованих в Інституті нейрохірургії у 2012—2014 рр. Гістологічне та вірусологічне дослідження пухлини, видаленої під час операції, проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Методом ПЛР також досліджено 57 гістологічних зразків медулобластом дітей та дорослих, прооперованих раніше, які зберігалися в патолого-анатомічному архіві. Із пухлинного матеріалу, взятого під час операції та з архівного гістологічного матеріалу, для проведення ПЛР виділено ДНК за допомогою наборів «ДНК сорб А та Б» («Амплісенс», Росія) згідно з рекомендаціями та протоколами до цих наборів. Отриману ДНК досліджували на наявність таких вірусів герпесу, як герпес 1/2, 6 і 7-го типу, ЦМВ та вірус Епштейна—Барр (ВЕБ), за допомогою відповідних вірус-

© О. М. Лісяний, 2015

них наборів для ПЛР (виробництва «Амплісенс» та «ДНК технологія», Росія) з електрофоретичною реєстрацією та у режимі реального часу.

Гістологічну структуру пухлин визначали загальноприйнятним методом згідно із сучасною нейрогістологічною класифікацією [4, 9].

Отримані результати опрацьовували методами математичної статистики з використанням програми Statistica для Microsoft Excel 2007 та визначення t-критерію Стьюдента.

### Результати та обговорення

Ми проаналізували, які з вірусів герпесу найчастіше трапляються у пухлинах. Для дослідження обрано п'ять вірусів: герпес 1/2 типу, ВЕБ (герпес 4-го типу), ЦМВ (герпес 5-го типу) та герпес 7-го і 8-го типу. Досліджено 88 зразків внутрішньомозкових пухлин, 11 зразків менингіом та 4 зразки мозкової речовини.

Установлено, що віруси герпесної групи з різною частотою траплялися в пухлинах (табл. 1). Найчастіше виявляли ЦМВ та ВЕБ, контамінація пухлин іншими вірусами герпесу була дуже низькою і не перевищувала 6—10%. У позамозкових пухлинах (9 менингіом та 2 невриноми) практично не виявляли віруси герпесу (1—2 випадки контамінації), у мозковій речовині (4 зразки) лише в одному випадку зафіксовано ВЕБ.

Отримані нами результати збігаються з даними літератури про те, що у внутрішньомозкових пухлинах найчастіше трапляється ЦМВ [5, 11, 13]. У позамозкових пухлинах його виявляють значно рідше, тобто для цього вірусу характерна тропність до внутрішньомозкових пухлин. Привертає увагу факт, що у внутрішньомозкових пухлинах ВЕБ траплявся приблизно з такою самою частотою, як і ЦМВ, а інших вірусів практично не було.

Ми проаналізували можливе вірусне забруднення медулобластом залежно від віку. Досліджено 42 зразки медулобластом дорослих осіб, які зберігалися у вигляді парафінових блоків у відділі патоморфології Інституту нейрохірургії. З них зробили по 2—3 гістологічні зрізи, з яких виділили ДНК і провели ПЛР з електрофорезною реєстрацією реакції. Для порівняння використано 15 гістологічних зразків медулобластом дітей, прооперованих у 2012—2013 рр. (табл. 2).

У пухлинах як дітей, так і дорослих, найчастіше траплялися два віруси — ЦМВ та ВЕБ, решту вірусів виявляли дуже рідко, що може свідчити про випадкове забруднення ними тканини пухлин. Привертає увагу той факт, що ЦМВ у пухлинах дорослих осіб виявляли частіше, ніж у дітей, тоді як ВЕБ практично з однаковою частотою траплявся у дітей та дорослих. Це дає підставу для висновку про те, що в тканині медулобластом незалежно від віку пацієнтів наявні ЦМВ та ВЕБ, причому перший вірус у 1,5 разу частіше визначається у пухлинах дорослих осіб.

У доступній нам науковій літературі ми не знайшли відомостей про виявлення у пухлинах головного мозку, поряд з ЦМВ іншого вірусу, а саме ВЕБ, який пов'язують зі здатністю спричинити появу пухлин верхніх дихальних шляхів та лімфоїдної тканини. Не виключено, що ці віруси, особливо ВЕБ, можуть траплятися в інших пухлинах як головного мозку, так і інших органів.

У табл. 3 наведено дані про поєднане та окреме визначення ЦМВ та ВЕБ у медулобластомах дорослих осіб методом ПЛР у режимі реального часу, який є чутливішим методом і дає змогу виявити вищі показники вірусного забруднення медулобластом дорослих осіб.

При використанні ПЛР за умови дворазової постановки реакції з метою запобігання хибним ре-

Т а б л и ц я 1

#### Частота герпесвірусної контамінації пухлин головного мозку

Вид пухлин	Тип герпесу				
	1/2	4	5	7	8
Внутрішньомозкові (n = 88)	3/48 (6,25%)	38/88 (43,18%)*	42/88 (47,70%)	4/43 (9,30%)	1/43 (2,30%)
Позамозкові (n = 11)	0	2 (18,18%)	1 (9,09%)	0	0

Для внутрішньомозкових пухлин наведено позитивні результати та кількість зразків, які досліджували на певний тип вірусу.

\* Статистично значуща різниця щодо 1/2, 7 та 8 типів герпесу ( $p < 0,05$ ).

Т а б л и ц я 2

#### Частота виявлення вірусів герпесу в гістологічних зразках медулобластом дітей та дорослих методом ПЛР з електрофоретичною реєстрацією

Вікова група	Тип герпесу			
	1/2	4	5	7
Дорослі (n = 42)	2 (4,76%)	10 (23,80%)	14 (33,33%)*	3 (7,14%)
Діти (n = 15)	0	4 (26,67%)	3 (20,00%)	0

\* Статистично значуща різниця щодо інших груп ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Частота та характер вірусної контамінації пухлинної тканини медулобластом дорослих осіб (n = 42)**

Характер вірусної контамінації	Кількість
Поєднана інфекція (ЦМВ+ВЕБ)	19 (45,24 %)
ЦМВ	5 (22)* (11,90 %)
ВЕБ	5 (20)* (11,90 %)
Без вірусів	13 (30,95 %)

Загальна кількість пухлин, контамінованих вірусом.

зультатам виявлено наявність двох вірусів у 19 (45,24 %) із 42 зразків.

На підставі отриманих результатів можна виділити чотири варіанти вірусної контамінації тканини пухлин медулобластом: медулобластоми без вірусного забруднення, медулобластоми із забрудненням двома вірусами, медулобластоми з ЦМВ-контамінацією та медулобластоми із ВЕБ-інфікуванням.

Важливим фактом, установленим у нашій роботі, є те, що за допомогою простих комерційних наборів можна швидко виявити наявність вірусної контамінації пухлинного вогнища та застосувати протівірусну терапію в комбінованому лікуванні злоякісних пухлин. Подібні дослідження щодо ви-

користання протівірусної терапії при комбінованому лікуванні таких пухлин уже проводяться [6, 9, 13]. Розпочато створення нових біопрепаратів та протипухлинних вакцин на основі інфікованих ЦМВ або ВЕБ клітин [5, 8, 11, 13].

**Висновки**

У злоякісних пухлинах головного мозку методом полімеразної ланцюгової реакції у 45—50 % випадках виявлено два віруси герпесної природи — вірус Епштейна — Барр та цитомегаловірус, тоді як герпеси 1/2, 6 і 7-го типу практично не трапляються.

Частота вірусної контамінації цитомегаловірусом пухлин медулобластомної природи в 1,5 разу вища у дорослих порівняно з дітьми, тоді як частота забруднення вірусом Епштейна — Барр пухлин була однаковою у дітей і дорослих.

Залежно від вірусного забруднення пухлини мозку можна розподілити на чотири групи: пухлини без вірусів, пухлини з двома вірусами та пухлини з цитомегаловірусом або вірусом Епштейна — Барр.

Метод полімеразної ланцюгової реакції дає змогу швидко виявити вірусну контамінацію пухлинного матеріалу та за потреби використати в комплексному лікуванні методи протівірусної терапії.

**Література**

1. Васильева И. Г. Биомолекулярные механизмы развития глиом // Глиомы головного мозга / Под ред. Ю. А. Зозули. — С. 35—91.
2. Лисяний А. И. Содержание онкогенных вирусов в медуллобластомах и глиомах головного мозга // 36. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. — К., 2014. — С. 34—36.
3. Лисяний Н. И., Ключникова А. И., Лисяний А. Н. Содержание цитомегаловируса во внутримозговых глиальных опухолях различной степени анаплазии // 36. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. — К., 2014. — С. 37—38.
4. Хоминский Б. С. Гистологическая диагностика опухолей центральной нервной системы. — М.: Медиздат, 1969. — 240 с.
5. Baryawno J. C., Rahbar N., Wolmer-Solberg A. et al. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target // *Klin. Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 4043—4055.
6. Cinatl J. Jr., Vogel J. U., Kotchetkov R. et al. Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression // *FEMS Microbiol. Rev.* — 2004. — Vol. 28(1). — P. 59—77.
7. Cobbs C. L., Harkins M. S. et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma // *Cancer.* — 2002. — Vol. 62. — P. 3347—3350.
8. Johnsen J. I., Baryawno J. C., Söderberg-Nauclér C. Is human cytomegalovirus a target in cancer therapy? // *Oncotarget.* — 2011. — Vol. 2. — P. 1329—1338.
9. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *Acta Neuropathol.* — 2007. — Vol. 114(2). — P. 97—109.
10. Moore P. S., Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumours virology // *Nat. Rev. Cancer.* — 2010. — Vol. 10. — P. 878—889.
11. Ranganathan P. A., Clark P., Kuo J. et al. Significant association of multiple human cytomegalovirus genomic loci with glioblastoma multiforme samples // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86(2). — P. 854—864.
12. Scheurer M. E., Bondy M. L., Aldape K. D. et al. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas // *Acta Neuropathol.* — 2008. — Vol. 116. — P. 79—86.
13. Soderberg-Naucler C. HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer // *J. Clin. Virol.* — 2008. — Vol. 41. — P. 218—223.
14. Soroceanu L., Cobbs C. S. Is HCMV a tumor promoter? // *Virus Res.* — 2011. — Vol. 157. — P. 193—203.

А. Н. ЛИСЯНЫЙ

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

## Герпесвирусная контаминация медуллобластом и глиальных опухолей головного мозга

**Цель** — изучить персистенцию вирусов герпесного типа в медуллобластомах и глиальных опухолях головного мозга.

**Материалы и методы.** Проведено изучение 103 образцов опухолей головного мозга, взятых для исследования сразу после нейрохирургического их удаления. Исследование вирусов герпеса (1/2, 6, 7, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ)) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и с электрофоретической регистрацией с помощью наборов производства «Амплисенс» и «ДНК-технология».

**Результаты.** Установлено, что в злокачественных опухолях головного мозга методами ПЛР в 45—50% случаев обнаруживаются два вируса герпесной природы — ЦМВ и ВЭБ, а вирусы 1/2, 6 и 7-го типа практически не встречаются. Частота вирусной контаминации ЦМВ опухолей медуллобластомной природы в 1,5 раза выше у взрослых по сравнению с детьми, тогда как частота загрязнения ВЭБ опухолей была одинаковой у детей и взрослых. В зависимости от вирусной контаминации ткани медуллобластом и глиом головного мозга опухоли можно распределить на четыре группы: опухоли без вирусов, опухоли с двумя вирусами и опухоли с ЦМВ или ВЭБ.

**Выводы.** Среди опухолей головного мозга встречаются опухоли как с вирусами, так и без вирусов. ПЦР позволяет быстро определить вирусную контаминацию ткани опухоли.

**Ключевые слова:** вирусы герпеса 4-го и 5-го типа, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, медуллобластомы, глиальные опухоли головного мозга.

O. M. LISIANYI

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

## Herpes viral contamination medulloblastomas and gliomas tumor of brain

**Objective** — to study the persistence of the herpes viruses in brain tumors: medulloblastomas and gliomas.

**Methods and subjects.** In total 103 different samples of brain tumors were taken for analysis immediately after the neurosurgical removal. Virus research conducted by PCR and electrophoresis in real time using commercial kits «AmpliSens» and «DNA technology» to determine herpes 1/2, 6, 7, CMV, VEB.

**Results.** It is found that in 45—50% of samples of different types of brain tumors contain CMV and the VEB, and other viruses are much rarer. The medulloblastoma CMV contamination frequency in adults is 1.5 times more comparing with children while VEB contamination was the same in adults and children. Depending on the viral contamination medulloblastomas tissue and glioma brain tumors can be divided into 4 groups: the tumor without viruses, tumors with two or with one of these viruses.

**Conclusions.** Depending on the viral contamination the brain tumors can be with viruses and virus-free. PCR allows very quickly to determine the viral contamination in the tumor tissue, which opens up new options capability in the treatment of these tumors

**Key words:** herpes viruses 4 and 5 types, Epstein — Barr virus, cytomegalovirus, medulloblastoma, glial brain tumors.



З. В. САЛІЙ, С. І. ШКРОБОТ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## Взаємозв'язок клінічних та лабораторних показників у хворих з травматичною хворобою головного мозку

**Мета** — дослідити особливості процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові залежно від провідного синдрому травматичної хвороби головного мозку.

**Матеріали і методи.** У 280 хворих з наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ) методом проточної цитофлуориметрії дослідили вміст у периферичній крові активних форм кисню і клітин, позитивних за проридію йодидом та аннексином V. Неврологічний статус оцінювали за Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), стан когнітивної сфери — за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту (MoCA). З метою скринінгу рівня тривожності та депресії всі пацієнти заповнювали опитувальник HADS.

**Результати.** У 138 (49,3%) пацієнтів незалежно від тяжкості первинного епізоду мало місце прогресування патологічного процесу: при легкій ЧМТ — у 44,2%, при ЧМТ середньої тяжкості — у 50,0%, при тяжкій ЧМТ — у 53,1%. Провідними синдромами травматичної хвороби головного мозку були синдром екстрапірамідної недостатності (1-ша група, n=36), когнітивних розладів (2-га група, n=42), судомний (3-тя група, n=32) та лікворно-гіпертензивний (4-та група, n=24). Прогресування провідного синдрому відбувалося на тлі активації процесів некрозу/апоптозу лейкоцитів периферичної крові.

**Висновки.** Достовірно вищий рівень клітин, позитивних за аннексином V, відзначено у пацієнтів із синдромом екстрапірамідної недостатності та когнітивного дефіциту. Незалежно від тяжкості ЧМТ високий вміст клітин, позитивних за проридію йодидом, виявлено за наявності лікворно-гіпертензивного синдрому в поєднанні із судомним (легка травма), синдромом когнітивної дисфункції (травма середньої тяжкості) та екстрапірамідної недостатності (тяжка травма). Установлено прямо пропорційну кореляцію між часткою клітин на стадії апоптозу та рівнем депресії за шкалою HADS (легка травма), а також терміном травми (травма середньої тяжкості).

**Ключові слова:** наслідки черепно-мозкової травми, синдроми, апоптоз, активні форми кисню, лейкоцити периферичної крові.

Пластична та енергетична перебудова головного мозку після черепно-мозкової травми (ЧМТ) триває багато років і є результатом двох протилежно спрямованих процесів: дегенеративно-деструктивного та регенеративно-репаративного.

У дослідженнях, проведених за останні 10 років, увагу приділено механізмам вторинного ушкодження головного мозку: ексайтотоксичності, накопиченню внутрішньоклітинного кальцію, продукції активних форм кисню (АФК), дисфункції мітохондрій, запальним змінам та активації проапоптотичних генів [3, 5]. Цей каскад біохімічних і молекуляр-

них подій лежить в основі нейродегенеративної патології, що стало приводом для вивчення ЧМТ як важливого чинника ризику розвитку хвороби Альцгеймера та інших видів деменції [9], хвороби Паркінсона, постконтузійної енцефалопатії тощо [6].

З огляду на схожість процесів синтезу й обміну дофаміну в клітинах імунної та нейрональної системи для дослідження механізмів патогенезу нейродегенеративних захворювань часто використовують лейкоцити периферичної крові [4]. Встановлено активацію апоптозу у фракціях лейкоцитів при хворобі Паркінсона [2]. Припускають [10], що апоптоз лейкоцитів периферичної крові є важливим біомаркером оцінки функціонального стану за цієї

© З. В. Салій, С. І. Шкробот, 2015

патології та може бути предиктором прогресування нейродегенеративного процесу.

Нами встановлена активація процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові у хворих з наслідками ЧМТ і достовірна залежність цього процесу лише від варіанта перебігу травматичної хвороби головного мозку [1]. На відміну від гострого періоду ЧМТ [7], нами не зафіксовано статистично достовірного впливу тяжкості та катамнезу перенесеної травми, а також віку хворого на збільшення вмісту лейкоцитів, мічених аннексином та пропідію йодидом, що спонукало до пошуку додаткових чинників.

**Мета роботи** — дослідити особливості процесів некрозу та апоптозу лейкоцитів периферичної крові залежно від провідного синдрому травматичної хвороби головного мозку.

### Матеріали і методи

Обстежено 280 хворих з наслідками ЧМТ. Середній вік пацієнтів основної групи —  $(42,54 \pm 0,59)$  року, середній катамнез травми —  $(8,02 \pm 0,49)$  року. Серед пацієнтів переважали чоловіки (233 (83,21 %)).

Дизайн дослідження передбачав вік пацієнтів від 18 до 60 років, формування груп з різною тяжкістю ЧМТ (легка (ЛЧМТ,  $n = 95$ ), середньої тяжкості (СТЧМТ,  $n = 72$ ), тяжка (ТЧМТ,  $n = 113$ )) і катамнезом травми, відсутність в анамнезі даних про онкопатологію та соматичної патології в стадії декомпенсації.

Неврологічний статус оцінювали за Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) [11], стан когнітивної сфери — за Монреальською шкалою когнітивного дефіциту (MoCA; www.mocatest). З метою скринінгу рівня тривожності та депресії всі пацієнти заповнювали опитувальник HADS.

Достовірної різниці за віком, терміном травми, результатами тестування за шкалами MoCA та HADS між пацієнтами з різною тяжкістю ЧМТ не було. Достовірно ( $p < 0,05$ ) вище значення показника NOS-TBI у хворих з наслідками ТЧМТ було закономірним.

За результатами аналізу динаміки захворювання та анамнестичних даних, у 134 (47,9 %) пацієнтів

незалежно від тяжкості первинного епізоду прогресував патологічний процес у вигляді приєднання екстрапірамідної симптоматики, виникнення та поглиблення когнітивного дефіциту (до рівня помірного та вираженого когнітивного зниження), а також судомного та лікворно-гіпертензивного синдромів. Частка таких хворих становила: при ЛЧМТ — 44,2 %, при СТЧМТ — 50,0 %, при ТЧМТ — 53,1 %. Співвідношення в групі з прогресивним характером травматичної хвороби головного мозку: 30,4 % — ЛЧМТ, 26,1 % — СТЧМТ та 43,5 % — ТЧМТ.

Для оцінки апоптозу лейкоцитів крові використовували FITC (флуоресцеїн ізотіоціанат) — мічений аннексин V з набору реагентів Annexin V FITC (Beckman Coulter, США). Аналіз проб проводили на проточному цитометрі Epics XL (Beckman Coulter, США) з аргоновим лазером. Дискримінаційний аналіз типу клітинної смерті охоплював: 2-й квадрант — клітини, позитивні за проридію йодидом (PI+) та аннексином V (AnV+) — FITC — пізня стадія апоптозу або некроз; 3-й квадрант — клітини, негативні за PI і аннексином V—FITC — життєздатні клітини; 4-й квадрант — клітини, позитивні за аннексином V—FITC і негативні за PI — рання стадія апоптозу. Отримані результати наведено у відсотках (відношення кількості аннексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

Рівень продукції АФК аналізували за інтенсивністю світіння барвника дихлорфлуоресцеїну діацетату (Sigma Aldrich, США) на проточному цитофлуориметрі Epics XL (Beckman Coulter, США). Значення виражали у відсотках [8].

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» за допомогою програмного пакета Statsoft Statistica.

### Результати та обговорення

Провідними синдромами при прогресуванні травматичної хвороби головного мозку були: синдром екстрапірамідної недостатності (1-ша група, 36 хворих, 26,87 %), синдром когнітивних розладів (2-га група, 42 хворих, 31,34 %), судомний (3-тя гру-

### Т а б л и ц я

**Клініко-лабораторна характеристика хворих з травматичною хворобою головного мозку (розподіл за провідним синдромом)**

Показник	1-ша група (n = 36)	2-га група (n = 42)	3-тя група (n = 32)	4-та група (n = 24)
Середній вік, роки	46,08 ± 1,33	43,74 ± 1,53	41,91 ± 1,67	41,85 ± 1,52
Термін травми, роки	14,50 ± 1,61	8,84 ± 1,14	10,41 ± 1,32	8,19 ± 1,30
NOS-TBI, бали	3,72 ± 0,39	4,12 ± 0,45	2,84 ± 0,35	3,19 ± 0,34
АФК+, %	42,73 ± 2,04	40,76 ± 1,63	41,44 ± 2,14	38,38 ± 2,12
PI+, %	1,75 ± 0,20	1,66 ± 0,17	1,79 ± 0,18	2,17 ± 0,42
An V+, %	32,49 ± 1,74	29,68 ± 1,50*	27,59 ± 1,37*	27,45 ± 1,57*

\* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

па, 32 хворих, 23,88 %) та лікворно-гіпертензивний синдроми (4-та група, 24 хворих, 17,91 %). Загальну характеристику груп хворих, а також результати лабораторного дослідження наведено в таблиці.

Групи були репрезентативні за віком. Жінок у 1-й групі було 2,77 %, у 2-й — 9,52 %, у 3-й — 21,87 %, у 4-й — 23,08 %. Незважаючи на різницю в значень шкали NOS-TBI (найнижче — у 3-й групі, найвище — у 2-й групі), вона не була достовірною.

Концентрація лейкоцитів з підвищеним вмістом АФК+ та клітин на стадії некрозу достовірно не відрізнялася у групах, проте кількість лейкоцитів на стадії апоптозу в пацієнтів 1-ї групи була достовірно вищою за таку в решті груп. Катамнез захворювання у пацієнтів 1-ї групи був достовірно тривалішим, 38,89 % з них перенесли травму понад 20 років тому. Однак кореляційна залежність між значенням показником та AnV+ була обернено пропорційною ( $r = -0,4$ ), що не пояснює достовірно вище значення AnV+ у 1-й групі групи.

Вияви екстрапірамідної недостатності у 1-й групі поєднувалися зі зниженням когнітивного функціонування за MoCA-тестом — ( $21,03 \pm 0,52$ ) бала. У 8 (22,22 %) пацієнтів діагностували виражене когнітивне зниження, у 25 (69,44 %) — легке. В середньому пацієнти продемонстрували субклінічний рівень тривожності та депресії — ( $9,77 \pm 0,62$ ) і ( $9,91 \pm 0,57$ ) бала відповідно. Встановлено обернено пропорційний кореляційний зв'язок помірної сили між результатами MoCA-тесту і вираженістю процесів тривожності ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,013$ ) та депресії ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,005$ ). Достовірного впливу лабораторних показників (АФК+, PI+, AnV+) на рівень неврологічного і когнітивного дефіциту не встановлено.

У пацієнтів 2-ї групи в динаміці спостереження прогресував когнітивний дефіцит. Так, середній результат MoCA-тесту становив ( $17,26 \pm 0,26$ ) бала, що було достовірно нижче за показники інших груп. У 66,66 % пацієнтів показники були в межах вираженого когнітивного зниження. За шкалою HADS тривожність у середньому оцінено ( $9,78 \pm 0,46$ ) бала, депресію — ( $9,00 \pm 0,4$ ) бала. 47,62 % пацієнтів мали вияви клінічно вираженої депресії. Концентрація клітин у фазі апоптозу збільшувалася зі зростанням катамнезу травми ( $r = +0,46$ ,  $p = 0,002$ ).

У хворих 3-ї групи концентрація АФК+ та AnV+ також залежала від тривалості посттравматичного періоду ( $r = +0,47$ ,  $p = 0,07$  та  $r = +0,37$ ,  $p = 0,041$ ) і рівня депресії ( $r = +0,26$ ,  $p = 0,05$ ). Середній результат MoCA-тесту — ( $22,44 \pm 0,41$ ) бала. За шкалою HADS тривожність у середньому оцінено ( $9,97 \pm 0,52$ ) бала, депресію — ( $7,34 \pm 0,55$ ) бала. Зафіксовано обернено пропорційну залежність помірної сили між кількістю лейкоцитів на стадії апоптозу та результатом MoCA-тесту ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,05$ ).

У 4-й групі діагностовано достовірно нижчий (порівняно з 1-ю групою) вміст AnV+. Рівень тривожності у цих пацієнтів був найвищим — ( $10,14 \pm 0,67$ ) бала, оцінка депресії — ( $7,73 \pm 0,71$ ) бала.

Отже, прогресування захворювання відбувалося на тлі активації процесів некрозу/апоптозу лейкоцитів периферичної крові, особливо значущими ці зміни були в групах із синдромами екстрапірамідної недостатності та когнітивного дефіциту.

При ЛЧМТ переважав синдром екстрапірамідної недостатності, а при ТЧМТ — синдром когнітивних розладів (рис. 1). Серед пацієнтів з наслідками СТЧМТ спостерігали рівномірний розподіл синдромів (екстрапірамідної недостатності, когнітивного дефіциту та судомного), при достовірно ( $p < 0,05$ ) найнижчому відсотку хворих з виявами лікворно-гіпертензивного синдрому. Частка хворих з виявами екстрапірамідної недостатності зменшувалася в міру зростання тяжкості ЧМТ (від 35,71 % — при ЛЧМТ до 20 % — при ТЧМТ), а динаміка частки пацієнтів із синдромом когнітивних розладів була протилежною (19,04 % — при ЛЧМТ, 27,78 % — при СТЧМТ, 41,67 % — при ТЧМТ).

Другим за частотою синдромом у групі з наслідками ЛЧМТ був лікворно-гіпертензивний. Саме у пацієнтів цієї групи кризовий перебіг діагностували частіше, ніж при СТЧМТ та ТЧМТ.

Установлено (рис. 2), що:

- незалежно від тяжкості ЧМТ достовірно вищі значення AnV+ були у групах із синдромом екстрапірамідної недостатності та когнітивного дефіциту;
- найвищі показники AnV+ зафіксовано у хворих з наслідками ЛЧМТ (за винятком групи з провідним судомним синдромом).

У групі з наслідками ЛЧМТ та провідним синдромом екстрапірамідної недостатності виявлено обернено пропорційний зв'язок між вмістом клітин на стадії апоптозу (AnV+) і віком пацієнтів ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,029$ ) та прямо пропорційний — з рівнем депресії за шкалою HADS ( $r = +0,73$ ,  $p = 0,002$ ).

У групі з наслідками СТЧМТ встановлено кореляційну залежність між AnV+ і терміном травми

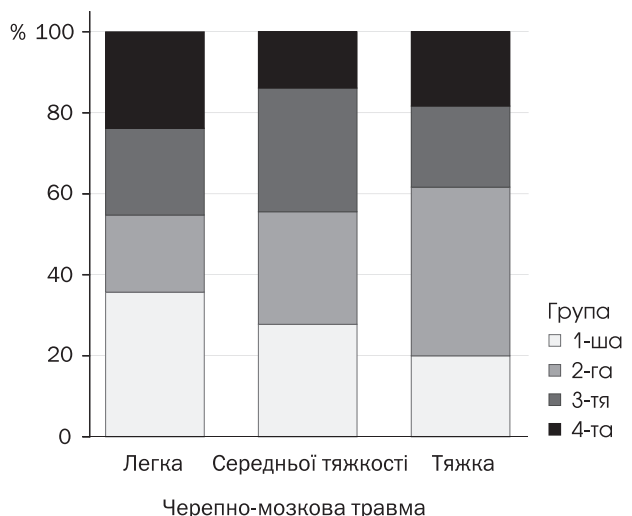
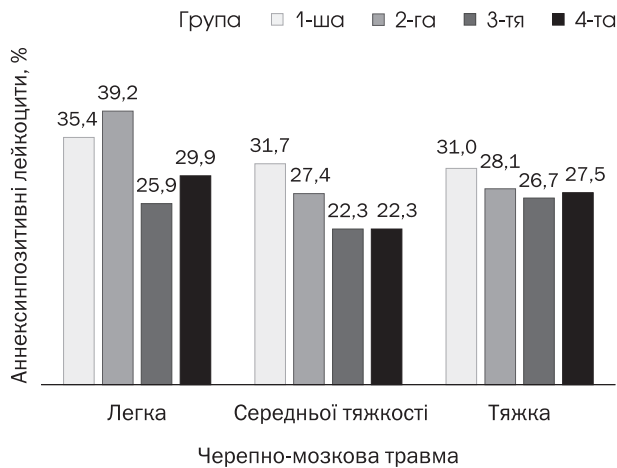
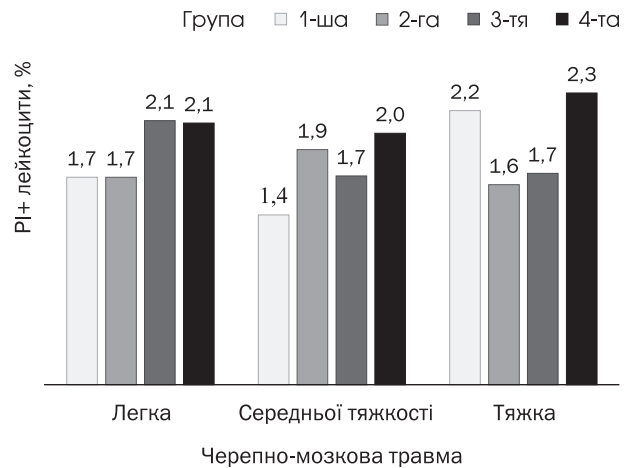


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з різною тяжкістю черепно-мозкової травми за провідним синдромом



**Рис. 2.** Вміст аннексинпозитивних лейкоцитів периферичної крові залежно від клінічного варіанта наслідків черепно-мозкової травми



**Рис. 3.** Вміст PI+ лейкоцитів периферичної крові залежно від клінічного варіанта наслідків черепно-мозкової травми

( $r = +0,77$ ,  $p = 0,015$  (провідний синдром когнітивних розладів) і  $r = +0,78$ ,  $p = 0,007$  (провідний судомний синдром).

При дослідженні вмісту PI+ лейкоцитів периферичної крові залежно від провідного синдрому травматичної хвороби головного мозку (рис. 3) встановлено такі особливості:

- незалежно від тяжкості ЧМТ найвищі показники PI+ були за наявності лікворно-гіпертензивного синдрому в поєднанні із судомним (ЛЧМТ), синдромом когнітивної дисфункції (СТЧМТ) та екстрапірамідної недостатності (ТЧМТ);

- у хворих із провідним синдромом екстрапірамідної недостатності (ЛЧМТ) встановлено обернено пропорційну залежність між PI+ і терміном травми ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,15$ ), а також результатом МоСА-тесту ( $r = -0,57$ ,  $p = 0,025$ ).

У хворих із наслідками ТЧМТ та провідним лікворно-гіпертензивним синдромом залежність між

PI+ та неврологічним дефіцитом за NOS-TBI була обернено пропорційною ( $r = -0,71$ ,  $p = 0,014$ ).

### Висновки

Прогресування провідного синдрому травматичної хвороби головного мозку відбувалося на тлі активації процесів некрозу/апоптозу лейкоцитів периферичної крові. Достовірно вищі значення ANV+ були в пацієнтів із синдромом екстрапірамідної недостатності та когнітивного дефіциту. Незалежно від тяжкості ЧМТ найвищі значення PI+ були за наявності лікворно-гіпертензивного синдрому в поєднанні із судомним (легка травма), синдромом когнітивної дисфункції (травма середньої тяжкості) та екстрапірамідної недостатності (тяжка травма). Встановлено прямо пропорційний кореляційний зв'язок між часткою клітин на стадії апоптозу та рівнем депресії за шкалою HADS (легка травма) і терміном травми (травма середньої тяжкості).

### Література

1. Салій З. В. Клініко-лабораторні співвідношення при черепно-мозковій травмі // Science Rise. — 2015. — № 8/3(13). — С. 58—64.
2. Calopa M., Bas J., Callén A., Mestre M. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients // Neurobiol. Dis. — 2010. — Vol. 38, N 1. — P. 1—7.
3. Cheng G., Kong R. H., Zhang L. M., Zhang J. N. Mitochondria in traumatic brain injury and mitochondrial-targeted multipotential therapeutic strategies // Br. J. Pharmacol. — 2012. — Vol. 167. — P. 699—719.
4. Cosentino M., Marino F., Bombelli R. et al. Endogenous catecholamine synthesis, metabolism, storage and uptake in human neutrophils // Life Sci. — 1999. — Vol. 64. — P. 975—981.
5. De Calignon A., Fox L. M., Pitstick R. et al. Caspase activation precedes and leads to tangles // Nature. — 2010. — Vol. 464. — P. 1201—1204.
6. Gardner R. C., Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease // Mol. Cell. Neurosci. — 2015. — Vol. 66 (Pt B). — P. 75—80.
7. Hung-Chen Wang, Tzu-Ming Yang, Yu-Jun Lin et al. Serial serum leukocyte apoptosis levels as predictors of outcome in acute traumatic brain injury // BioMed. Res. International. — 2014. — Article ID 720870.
8. Li W., Liu H., Zhou J.-S. et al. Caveolin-1 inhibits expression of antioxidant enzymes through direct interaction with nuclear erythroid 2 p45-related factor-2 (Nrf2) // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 287, N 25. — P. 20922—20930.
9. Vincent A. S., Roebuck-Spencer T. M., Cernich A. Cognitive changes and dementia risk after traumatic brain injury: implications for aging military personnel // Alzheimers demet. — 2014. — N 10 (suppl. 3). — S. 174—187.
10. Wei-Che Lin, Nai-Wen Tsai, Yung-Cheng Huang et al. Peripheral leukocyte apoptosis in patients with parkinsonism: correlation with clinical characteristics and neuroimaging findings // BioMed Res. Intern. — 2014. — Vol. 2014. — Article ID 635923.
11. Wilde E. A., McCauley S. R., Kelly T. M. et al. Feasibility of the Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI) in adults // J. Neurotrauma. — 2010. — Vol. 27, N 6. — P. 975—981.

З. В. САЛИЙ, С. І. ШКРОБОТ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет  
им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

## Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей у больных с травматической болезнью головного мозга

**Цель** — исследовать особенности процессов некроза и апоптоза лейкоцитов периферической крови в зависимости от ведущего синдрома травматической болезни головного мозга

**Материалы и методы.** У 280 больных с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) методом проточной цитофлуориметрии исследовали содержание в периферической крови активных форм кислорода и клеток, положительных по проридию йодиду и аннексину V. Неврологический статус оценивали по Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), состояние когнитивной сферы — по Монреальской шкале когнитивного дефицита (MoCA). С целью скрининга уровня тревожности и депрессии все пациенты заполняли опросник HADS.

**Результаты.** У 138 (49,3 %) пациентов независимо от тяжести первичного эпизода установлено прогрессирование патологического процесса: при легкой ЧМТ — у 44,2 %, при ЧМТ средней тяжести — у 50,0 %, при тяжелой ЧМТ — у 53,1 %. Ведущими синдромами травматической болезни головного мозга были синдром экстрапирамидной недостаточности (1-я группа, n = 36), синдром когнитивных расстройств (2-я группа, n = 42), судорожный (3-я группа, n = 32) и ликворно-гипертензивный (4-я группа, n = 24). Прогрессирование ведущего синдрома травматической болезни происходило на фоне активации процессов некроза/апоптоза лейкоцитов периферической крови.

**Выводы.** Достоверно более высокий уровень значения клеток, положительных по аннексину V, отмечен у пациентов с синдромом экстрапирамидной недостаточности и когнитивного дефицита. Независимо от тяжести ЧМТ высокое содержание клеток, положительных по проридию йодиду, выявлено при наличии ликворно-гипертензивного синдрома в сочетании с судорожным синдромом (легкая травма), синдромом когнитивной дисфункции (травма средней тяжести) и экстрапирамидной недостаточности (тяжелая травма). Установлена прямо пропорциональная корреляция между долей клеток в стадии апоптоза и уровнем депрессии по шкале HADS (легкая травма), а также катамнезом травмы (травма средней тяжести).

**Ключевые слова:** последствия черепно-мозговой травмы, синдромы, апоптоз, активные формы кислорода, лейкоциты периферической крови.

Z. V. SALII, S. I. SHKROBOT

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Health Ministry of Ukraine

## Clinical and laboratory correlation in patients with consequences of traumatic brain injury

**Objective** — to find out the peculiarities of peripheral blood leukocytes' necrosis and apoptosis according to the leading syndrome of traumatic brain disease

**Methods and subjects.** In 280 patients with consequences of traumatic brain injury (TBI) the content of APK, PI+ and AnV+ in peripheral blood was examined by flow cytofluorometry. Neurological status was evaluated by means of Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI), cognitive status was evaluated by means of Montreal Cognitive Assessment scale (MoCA). For screening of anxiety and depression all patients filled out a questionnaire of HADS.

**Results.** In 138 (49.3 %) patients a progression of the pathological process has been observed regardless of the severity of the initial episode. The proportion of these patients was: mild TBI — 44.2 %, moderate severity of TBI — 50.0 %, severe TBI — 53.1 %. The leading syndromes of traumatic brain disease were: extrapyramidal insufficiency (1<sup>st</sup> group, 36 patients, 26.87 %), syndrome of cognitive decline (2<sup>nd</sup> group, 42 patients, 31.34 %), seizures (3<sup>rd</sup> group 32 patients, 23.88 %) and CSF-hypertensive syndrome (4<sup>th</sup> group, 24 patients, 17.91 %). Progression of the leading syndrome at traumatic brain disease has been accompanied by activation of necrosis/apoptosis of peripheral blood leukocytes.

**Conclusions.** Significantly higher values of AnV+ were observed in patients with extrapyramidal insufficiency and cognitive decline. Regardless of the TBI severity the highest rates of PI+ were diagnosed in case of CSF-hypertensive syndrome in combination with seizures (LTBI), cognitive decline (MTBI) and extrapyramidal insufficiency (STBI). A direct correlation was established between the percentage of cells in the stage of apoptosis and the level of depression according to the scale of HADS (LTBI) and term of injury (MTBI).

**Key words:** consequences of traumatic brain injury, syndromes, apoptosis, reactive oxygen species, leukocytes.



Н. М. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>, О. В. АБЛОГІНА<sup>1</sup>, І. О. ДУДАР<sup>1</sup>,  
О. М. ЛОБОДА<sup>1</sup>, Н. К. СВИРИДОВА<sup>2</sup>, Ю. В. ПОНОМАРЕНКО<sup>2</sup>,  
Е. К. КРАСЮК<sup>3</sup>, М. О. КОЛЕСНИК<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика  
МОЗ України, Київ

<sup>3</sup> Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу

## Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у хворих, які лікуються за допомогою перитонеального діалізу

**Мета** — вивчити показники вегетативної регуляції серцевого ритму в пацієнтів, які лікуються за допомогою перитонеального діалізу (ПД), та їх прогностичне значення для виживання методом ПД.

**Матеріали і методи.** Проведено проспективне обсерваційне дослідження із залученням 44 пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються ПД. Середній вік хворих —  $(50,8 \pm 12,5)$  року. Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) здійснювали відповідно до стандартів Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства зі стимуляції та електрофізіології. Адекватність ПД оцінювали за тижневим кліренсом креатиніну і загальним тижневим кліренсом сечовини.

**Результати.** У пацієнтів, які лікуються ПД, виявлено зсув вегетативного балансу в бік симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі зниження загальної потужності серцевого ритму і парасимпатичної недостатності. Гіперактивність симпатичної нервової системи достовірно асоціюється зі зниженням адекватності ПД.

**Висновки.** Показники ВСР можна використовувати не лише для прогнозування серцево-судинних подій, а й як предиктори виживання методом ПД та виживання пацієнтів.

**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, вегетативний статус, варіабельність серцевого ритму, адекватність діалізу, виживаність методу.

Вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) загалом та у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом (ПД), зокрема [14, 22, 30, 32]. Координувальна діяльність симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС забезпечує оптимальну адаптацію організму до змін внутрішнього та зовнішнього середовища [30, 32]. Порушення збалансованої симпатичної і парасимпатичної активності, відоме як вегетативна дисфункція, спостерігається у більш ніж половини пацієнтів, яких лікують діалізною нирковою замісною терапією (НЗТ), та є причиною смерті близько чверті хворих [8, 11, 31].

© Н. М. Степанова, О. В. Аблогіна, І. О. Дудар, О. М. Лобода,  
Н. К. Свиридова, Ю. В. Пономаренко, Е. К. Красюк,  
М. О. Колесник, 2015

Зміни у діяльності автономної нервової системи відіграють значну роль у формуванні порушень вуглеводного та ліпідного обміну, що має важливе значення для хворих, які лікуються ПД [2, 12, 19]. Адже щоденне додаткове навантаження 100—300 г глюкози, яка є складовою розчинів для постійного амбулаторного ПД (ПАПД), призводить до структурних та функціональних змін очеревини, які з часом спричиняють зниження або втрату перитонеальною мембраною ультрафільтраційної здатності та прогресування зазначених метаболічних порушень [12].

Вегетативна дисфункція передуює вуглеводним і ліпідним порушенням та відображує реакцію організму на екзо- та ендогенні впливи, забезпечуючи реалізацію адаптаційних реакцій [4, 24]. Регулювання серцевого ритму та індукція його змін у фізіологічних умовах здійснюється за допомогою моду-

лювального впливу вегетативної та центральної нервової системи, низки гуморально-метаболических і рефлекторних взаємодій [1, 16].

В останнє десятиріччя дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) використовують як неінвазивний клінічний інструмент для кількісної оцінки показників вегетативної активності, які розглядають як інтегральні показники процесів регуляції організму [10, 14, 27]. ВСР зумовлена впливами на серце ВНС, медіатори якої змінюють електролітні співвідношення та електрофізіологічні властивості клітин міокарда [14]. Низькочастотні коливання (LF; 0,04—0,15 Гц) ритму серця відображують зміни симпатичної нервової діяльності, тоді як високочастотні (HF; 0,15—0,4 Гц) модулюються насамперед парасимпатичною нервовою активністю [7, 27].

Визначенню ВСР у хворих на ХХН III—V стадії присвячено багато досліджень, у більшості з яких виявлено суттєві зміни показників ВСР та їх важливе прогностичне значення [3, 10, 17, 23, 27, 33]. Результати нещодавно проведеного багатоцентрового проспективного когортного дослідження свідчать про клінічну значущість показників ВСР у хворих на ХХН: низьке значення LF та величини співвідношення LF/HF (< 2,5) були незалежно асоційовані з високим ризиком виникнення серцево-судинних подій та смерті у цієї категорії хворих [28].

Кількість досліджень ВСР у пацієнтів, яких лікують НЗТ, значно менша. Вони проведені переважно за участю хворих, які перебувають на гемодіалізі [3, 10, 23, 27, 33—35]. Так, Y. Tong та співавт. продемонстрували значне порушення вегетативної регуляції серцево-судинної функції у таких пацієнтів: гіперактивація симпатичної нервової системи (СНС) прямо пропорційно корелювала зі швидкістю ультрафільтрації під час гемодіалізу та обернено пропорційно — з тижневим кліренсом сечовини (Kt/V), що свідчило про вплив діалізної сесії на параметри ВСР [23].

Дослідженню впливу ПД на показники ВСР присвячено поодинокі роботи, в яких виявлено зв'язок порушень балансу симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС з рівнем резидуальної функції нирок, артеріальним тиском (АТ) та застосуванням ПД-розчинів з низьким вмістом глюкози (або розчину ікодекстрин — без вмісту глюкози) [9, 12, 15, 18]. Стан вегетативної регуляції серцевої діяльності у цих пацієнтів та вплив на нього резидуальної функції нирок мало досліджено. Немає даних щодо зв'язку між адекватністю ПД та показниками ВСР.

**Мета роботи** — вивчити показники вегетативної регуляції серцевого ритму в пацієнтів, які лікуються за допомогою ПД, та їх прогностичне значення для виживання методу ПД.

### Матеріали і методи

Проведено проспективне обсерваційне дослідження за участю 44 хворих на ХХН V стадії, яких

лікували в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та Київському міському науково-практичному центрі нефрології та гемодіалізу в період із січня 2009 р. до травня 2015 р. Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік хворих — 18—75 років;
- тривалість лікування ПД — не менше ніж 3 міс;
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

#### Критерії вилучення:

- госпіталізація з будь-якої причини протягом місяця, який передував дослідженню;
- перенесений за останні 3 міс ПД-асоційованій перитоніт;
- наявність новоутворень будь-якої локалізації.

Дослідження було схвалене комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Серед обстежених — 31 (70,5%) чоловік та 13 (29,5%) жінок. Вік хворих — від 24 до 72 років, у середньому ( $50,8 \pm 12,5$ ) року. Середня тривалість лікування ПД — 28 (16,5—37,0) міс. Більшість із хворих (41 (93%)) лікувалися ПАПД, решта — автоматизованим перитонеальним діалізом (АПД). ПАПД здійснювали розчином для ПД із вмістом глюкози моногідрату 1,36% і 2,27% у подвійних мішках по 2,0 л. П'ять (26%) пацієнтів отримували на ніч біосумісний розчин для ПД з ікодекстрином. Лікування АПД проводили за допомогою

Т а б л и ц я 1  
Характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Чоловіки/жінки, %	70,5/29,5
Вік, роки	48,9 ± 13,2
Тривалість лікування перитонеальним діалізом, міс	29 (18,5—37,0)
ПАПД/АПД, %	93/7
ЦД, %	18
Індекс коморбідності Чарлсона, бали	5,57 ± 1,5
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,4 ± 3,9
Діурез, мл	750 (400—1200)
Холестерин, ммоль/л	5,2 ± 1,2
Гемоглобін, г/л	106,7 ± 19,6
Систолічний АТ, мм рт. ст.	137 ± 14,2
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	82 ± 11,9
Феритин, нг/мл	548 (368,5—842,8)
Альбумін, г/л	36,8 ± 13,2
Kt/V загальний	1,78 (1,62—2,54)
Середня ультрафільтрація, мл	600 (400—830)
Кліренс креатиніну, л/тиж	58,2 ± 17,7
Ікодекстрин, %	11,4

циклера та розчинів для діалізу з концентрацією глюкози 1,36 % і 2,27 % у 5-літрових мішках.

За нозологічною основою ХХН розподіл хворих був таким: 37 (84 %) мали недіабетичне ураження нирок, 8 (18 %) — цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу (4 та 3 відповідно). Групи хворих не відрізнялися за середнім віком і тривалістю захворювання ((50,6 ± 10,8) та (47,6 ± 11,3) року (p = 0,51) і 29 (15,1—41,3) та 27,3 (13,7—36,05) міс (p = 0,36)). Дані щодо клінічної характеристики пацієнтів наведено в табл. 1.

Дослідження ВСР здійснювали відповідно до стандартів Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства зі стимуляції та електрофізіології на багатофункціональному комплексі для нейрофізіологічних досліджень «Нейрон-Спектр-4/ВП», програма аналізу «Поліспектр». Проводили аналіз фонових запису електрокардіограми (ЕКГ) та запис ЕКГ активної ортостатичної проби за винятком першої хвилини перехідного періоду ортостазу. Оцінювали спектральні та часові характеристики ВСР (табл. 2).

До групи контролю залучено 15 умовно здорових осіб, порівнянних за віком та співвідношенням статей.

Адекватність ПД оцінювали за концентрацією сечовини і креатиніну в плазмі крові, діалізаті та сечі, зібраних за добу. Використовували біохімічний аналізатор Flexor junior (Нідерланди). Дослідження виконували у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (свідцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014 р., чинне до 27.04.2018 р.). За зазначеними показниками визначали тижневий кліренс креатиніну, розрахований на одиницю площі поверхні тіла, діалізний (dKt/V), ренальний (rKt/V) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V) [26]. Об'єм розподілу сечовини (V) розраховували за формулою Watson.

Під час аналізу виживаності методу ПД неспроможним вважали метод у таких випадках:

- смерть пацієнта;
- переведення на лікування іншими видами НЗТ;
- недостатня доза ПД (Kt/V < 1,7);
- неефективність ПД.

Таблиця 2

Показники варіабельності серцевого ритму (адаптовано з [7, 26])

Показник	Фізіологічна інтерпретація
<b>Часові</b>	
SDNN, мс <sup>2</sup>	Сумарний показник варіабельності величини інтервалів RR
	Відображує як тривалі, так і короткострокові коливання ВСР, тобто є сумарним показником ВСР; зменшення величини показника свідчить про активацію симпатичної ланки ВНС та є предиктором раптової серцевої смерті
RMSSD, мс <sup>2</sup>	Квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів
	Маркер активності парасимпатичної ланки серцевої регуляції
pNN50, %	Відсоток пар послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс
	Показник ступеня переважання активності парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною
CV, %	Коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів, розраховують за формулою CV = SDNN/RRNN · 100 %
	Нормований показник сумарного ефекту регуляції
<b>Спектральні, частотні</b>	
TP, мс <sup>2</sup>	Загальна потужність спектра ВСР
	Міра потужності впливів нейрогуморальної регуляції
LF, %	Потужність спектра середньочастотного компонента ВСР у діапазоні від 0,05 до 0,15 Гц, % від сумарної потужності коливань
	Відносний рівень активності вазомоторного центру; відображує переважно активність симпатичної і частково парасимпатичної ланок регуляції ВНС
VLF, %	Потужність спектра низькочастотного компонента ВСР у діапазоні, нижчому за 0,05 Гц, % від сумарної потужності коливань
	Відносний рівень активності симпатичної ланки регуляції ВНС, також відображує систему терморегуляції, вазомоторну функцію та активність ренін-ангіотензинової системи; є чутливим індикатором управління метаболічними процесами, який відображує енергодефіцитні стани
HF, %	Потужність спектра високочастотного компонента ВСР у діапазоні від 0,16 до 0,4 Гц, % від сумарної потужності коливань
	Відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції; значення потужності ≥ 50 % від сумарної потужності спектра свідчить про домінування парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему
LF/HF	Співвідношення низько- і високочастотних компонентів
	Відображує баланс симпатичної і парасимпатичної ланок ВНС

Дані щодо спроможності методу ПД та причин неефективності ПД наведено в табл. 4.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм Statistica 10,0 for Windows та MedCalc. Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. У разі розподілу, відмінного від нормального, дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (Q25—Q75). Для їх порівняння використовували критерій Манна—Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом наведено у вигляді середньоарифметичного значення (M) та стандартного квадратичного відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стьюдента.

Таблиця 3  
Клінічний статус обстежених пацієнтів

Статус пацієнтів	Кількість
Адекватний перитонеальний діаліз	28 (63,6%)
Неспроможний перитонеальний діаліз	16 (36,4%)
Переведено на гемодіаліз	3 (6,8%)
Трансплантація нирки	1 (2,3%)
Померло	4 (9%)

Таблиця 4  
Причини неефективності перитонеального діалізу

Причина неефективності	Кількість
Недостатня доза перитонеального діалізу	7 (43,7%)
Недостатня ультрафільтрація	5 (31,2%)
Перитоніт, пов'язаний із проведенням перитонеального діалізу	3 (18,7%)
Тунельна інфекція	1 (6,2%)

Таблиця 5  
Показники варіабельності серцевого ритму у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом

Показник	Фоновий запис			Ортостатична проба		
	Контрольна група (n = 15)	Основна група (n = 44)	p	Контрольна група (n = 15)	Основна група (n = 44)	p
SDNN, мс <sup>2</sup>	58 (42—71)	26 (17,5—28,6)	<0,0001	44 (40—57)	73 (36—114)	0,09
pNN50, %	24 (10,0—50,5)	39,2 (0—21)	0,005	14,5 (9,3—15,6)	33,4 (1,3—32,9)	0,003
RMSSD, мс <sup>2</sup>	50 (44,9—56,0)	19 (6,7—43,0)	0,0004	33 (19,0—44,7)	63 (42—83)	0,01
CV, %	5,08 (3,0—9,9)	2,5 (2,2—3,5)	0,0003	6,5 (5,0—7,2)	7,2 (4,5—7,5)	0,2
TP, мс <sup>2</sup>	3790 (2927—4711)	533 (447—1534)	<0,0001	2890 (2634—4121)	1088 (903—4598)	<0,001
HF, %	39 (31—59)	30,8 (11,0—68,5)	<0,0001	19,7 (14—29)	32,6 (6,6—36,5)	<0,001
LF, %	32 (26—45)	19,2 (15,8—24,8)	0,003	48,6 (44,0—57,3)	23,4 (7,6—35,8)	0,004
VLF, %	32 (29—40)	37 (30—53)	0,04	52,1 (26,3—65,7)	65,2 (35,1—77,7)	0,03
LF/HF	0,83 (0,58—0,94)	1,43 (0,9—2,1)	0,3	1,57 (0,25—4,30)	0,97 (0,70—1,18)	0,23

Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнта Пірсона (r). Асоціативний зв'язок оцінювали за допомогою показника Спірмена (ρ) [6].

Криві виживання методики ПД будували за методом Каплана—Мейєра, порівнювали за допомогою лог-рангового критерію. Кінцевою точкою спостереження вважали статус пацієнта (адекватний ПД, неспроможний ПД) [5].

## Результати

Аналіз часових параметрів ритмограми пацієнтів під час фонового запису виявив зниження величини показників SDNN та RMSSD порівняно з такими контрольної групи (p < 0,0001 та p = 0,0004 відповідно) (табл. 5). Ці зміни відображують фонове зниження інтегрального впливу вегетативних механізмів регуляції на синусовий ритм і парасимпатичну активність.

Результати активної ортостатичної проби свідчили про збільшення сумарної дії симпатичного та парасимпатичного впливу на автоматизм синусового вузла під час переходу з горизонтального у вертикальне положення.

Активність симпатичної ланки ВНС можна оцінити насамперед за ступенем гальмування автономного контуру регуляції, за який відповідальна парасимпатична ланка [6]: сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, який характеризує показник CV, був достовірно зниженим порівняно з фоновим записом контрольної групи (p = 0,003). На нашу думку, зниження величини CV зумовлено гіперактивацією симпатичної регуляції, що призводить до майже повного пригнічення автономного контуру. Цей факт підтверджують результати аналізу спектральних показників ВСР. Під час фонового запису спостерігали виражене зниження загальної потужності спектра нейрогуморальної регуляції (TP) (p = 0,0002), що свідчило про зниження сумар-

ного впливу всіх спектральних компонентів на синусовий ритм, виснаженість регуляторних механізмів і недостатність адаптаційно-захисного впливу *n. vagus* на серце. Аналіз структури спектра нейрогуморальної регуляції виявив схожу закономірність: зниження потужності високочастотного компонента (HF) ( $p < 0,0001$ ), який відображає фонову парасимпатичну активність та підвищення потужності низькочастотних хвиль (VLF) ( $p = 0,04$ ). Величина коефіцієнта LF/HF також свідчила про відносне переважання симпатичного тону над парасимпатичним у хворих, хоча достовірно не відрізнялася від такої контрольної групи.

На підвищену активність СНС у обстежених пацієнтів також вказувало переважання VLF над HF (52,1 і 30,8% відповідно). Високе (порівняно з контрольним показником) значення VLF можна пояснити порушенням вуглеводного обміну хворих, які лікуються ПД. Адже домінування низькочастотного компонента ВСП є чутливим індикатором управління метаболічними процесами та свідчить про гіперадаптивну реакцію організму [2, 5].

Ортостатична проба продемонструвала зростання всіх спектральних показників ВСП у пацієнтів, які лікуються ПД, на тлі зниженої загальної потужності серцевого ритму (див. табл. 3). Величина симпто-парасимпатичного співвідношення (LF/HF) під час зміни положення тіла збільшувалася у контрольній групі (з 0,83 (0,58—0,94) до 1,43 (0,9—2,1)) та знижувалася — в основній (з 1,57 (0,25—4,3) до 0,97 (0,7—1,18)), однак зміни були недостовірними.

Привертає увагу факт відсутності достовірної різниці між показниками, отриманими під час фонових записів ВСП у пацієнтів, які лікуються ПД, залежно від наявності ЦД (табл. 6).

Таблиця 6

Показники фонових записів варіабельності серцевого ритму у хворих, які перебувають на перитонеальному діалізі, залежно від наявності цукрового діабету

Показник	Недіабетичне ураження нирок (n = 36)	Цукровий діабет (n = 8)	p
SDNN, мс <sup>2</sup>	22 (17,6—26,2)	17,5 (10—31)	0,48
pNN50, %	0,83 (0—1,26)	0,46 (0—5,8)	0,98
RMSSD, мс <sup>2</sup>	17,7 (7,7—29,7)	6 (4—43)	0,56
CV, %	2,5 (2,2—3,1)	2,4 (1,3—2,9)	0,21
TP, мс <sup>2</sup>	537 (484—897)	410 (206—806)	0,16
HF, %	23,7 (11—57)	5 (4,6—66,5)	0,48
LF, %	23,3 (15,8—23,5)	15,8 (11,6—37,3)	0,55
VLF, %	49,8 (31,6—65,7)	58,1 (15,7—60,0)	0,79
LF/HF	2,1 (0,32—4,30)	3,8 (0,23—8,08)	0,86

Наступним етапом роботи був аналіз взаємозв'язку ВСП з показниками адекватності ПД. Установлено, що коефіцієнт варіації (CV) прямо пропорційно залежав від статусу резидуальної функції нирок ( $r = +0,53$ ;  $p < 0,0001$ ), що повністю узгоджується з даними літератури, адже гіперактивація СНС спричиняє звуження судин, зменшення фільтрації та зменшення діурезу [15, 25]. Отже, що активнішим був вплив парасимпатичної ланки ВНС на серцеву діяльність хворого, то вищим був рівень діурезу (рис. 1).

У хворих з недостатньою дозою діалізу ( $Kt/V < 1,7$ ) спостерігали достовірно вищу активність симпатичної регуляції серцевої діяльності, про що свідчило зменшення величини SDNN (53,5 (28,5—73) і 121 (72—195),  $p = 0,001$ ).

Що нижчим був сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR, то нижчим був тижневий кліренс сечовини ( $p = 0,0001$ ) (рис. 2).

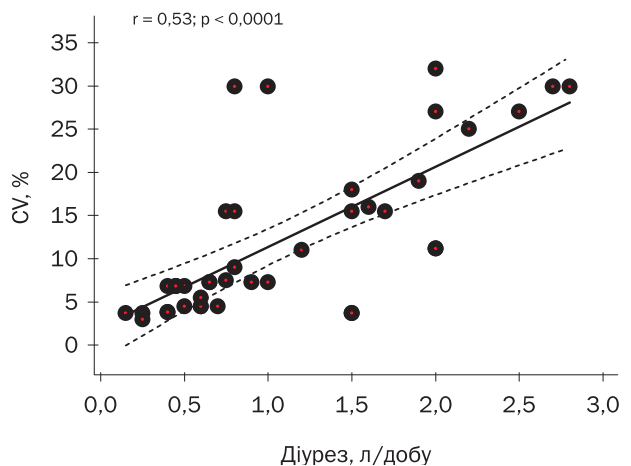


Рис. 1. Взаємозв'язок коефіцієнта варіації з рівнем діурезу в пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі

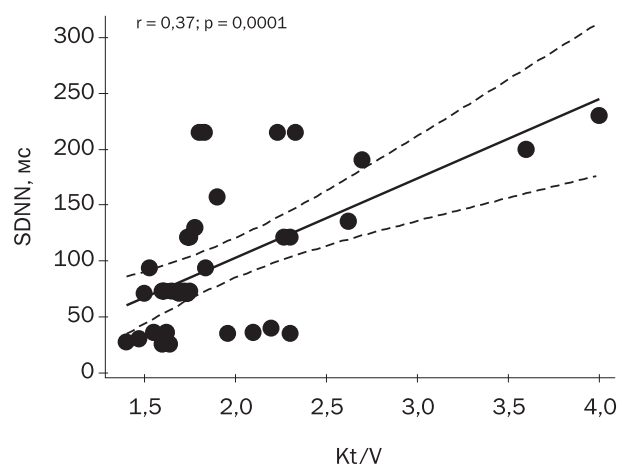
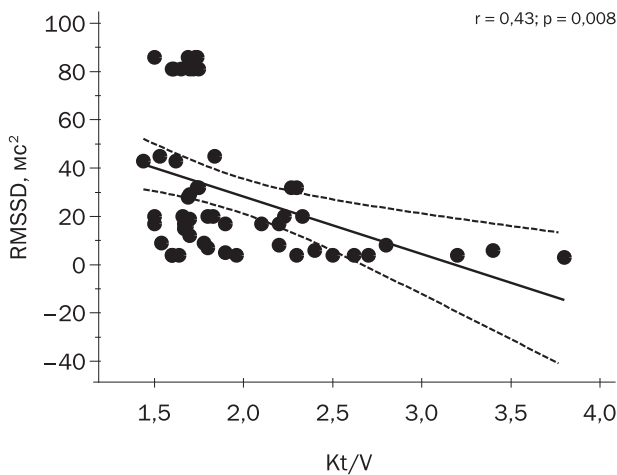
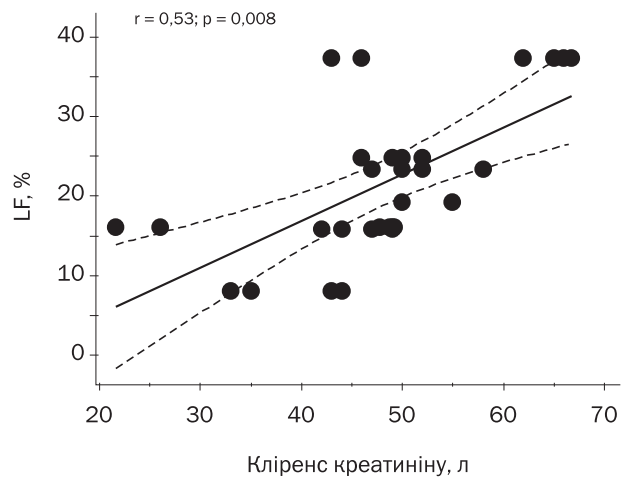


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між величиною SDNN та дозою перитонеального діалізу



**Рис. 3.** Кореляційний зв'язок між RMSSD та дозою перитонеального діалізу



**Рис. 4.** Кореляційний зв'язок між LF та тижневим кліренсом креатиніну

Активність парасимпатичної ланки ВНС як за часовими (RMSSD, CV), так і за спектральними показниками ВСП (HF) мала помірний обернено пропорційний кореляційний зв'язок з показником Kt/V ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,008$ ;  $r = -0,36$ ,  $p = 0,006$ ;  $r = -0,37$ ,  $p = 0,005$  відповідно). Що вищим був рівень парасимпатичного впливу на серцеву діяльність, то нижчою була величина Kt/V (рис. 3).

Показник LF, який відображує відносну активність вазомоторного центру, мав прямо пропорційний кореляційний зв'язок з тижневим кліренсом креатиніну у хворих ( $r = +0,53$ ;  $p = 0,008$ ). Що потужнішою була регуляція судинного тону, то вищим був показник кліренсу креатиніну (рис. 4).

Таким чином, за результатами аналізу часових та спектральних характеристик ВСП у пацієнтів, які лікуються ПД, виявлено гіперактивацію симпатич-

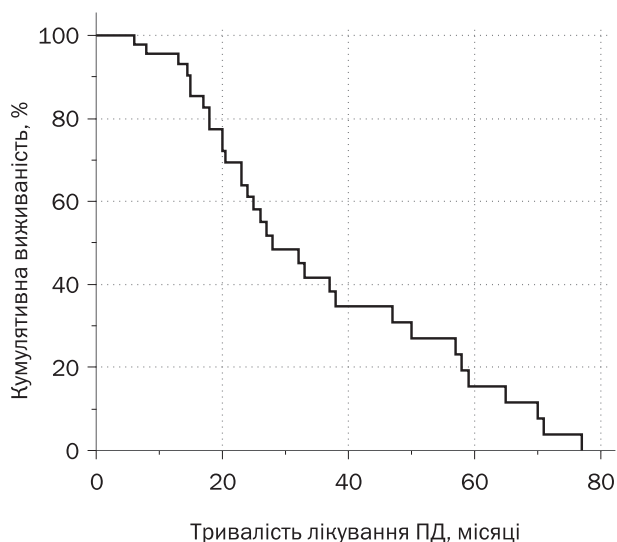
ної нервової системи і значне гальмування активності парасимпатичної ланки ВНС. Послаблення парасимпатичних впливів і відносно переважання середньо- та низькочастотних хвиль за зниженої потужності загального спектра ВСП, імовірно, можна пояснити як виснаженням стовбурових вагусних, так і центральних нейрогуморальних регуляторних механізмів.

Вираженість вегетативної дисфункції мала достовірний взаємозв'язок з показниками адекватності ПД: як послаблення тонічних впливів парасимпатичної нервової системи, так і підвищення симпатичної активації асоціювалося з неадекватним ПД.

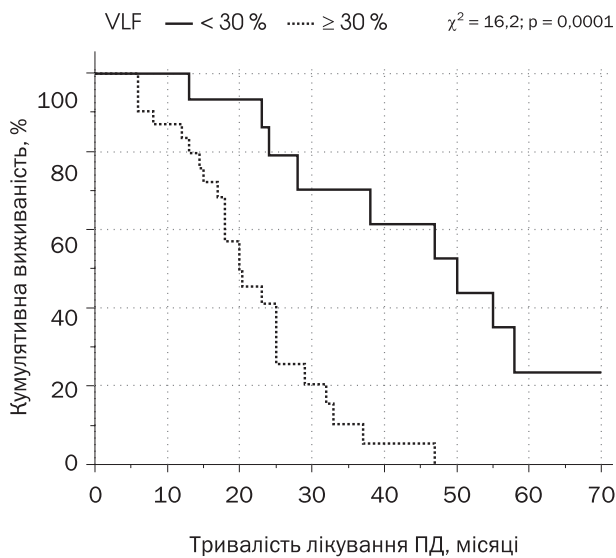
Аналіз виживаності методики ПД за 6,5 року спостереження виявив, що середня тривалість адекватного лікування становила ( $36,3 \pm 3,5$ ) міс (95 % довірчий інтервал (ДІ) 29,3—43,2 міс), 5-річна кумулятивна виживаність ПД — лише 18 % (рис. 5).

Тривалість збереження адекватності діалізу достовірно залежала від активності симпатичної ланки ВНС за показниками VLF та CV. Так, у разі підвищення VLF понад 30 % щодо мінімальних середніх показників фоновому запису ВСП у контрольній групі середня тривалість адекватного лікування ПД становила ( $21,8 \pm 2,0$ ) міс (95 % ДІ 17,8—25,9 міс), тоді як у хворих з нормальними значеннями відносного рівня симпатичної активності ( $VLF < 30\%$ ) — ( $46,5 \pm 5,2$ ) міс (95 % ДІ 36,4—56,6 міс,  $p = 0,0001$ ) (рис. 6).

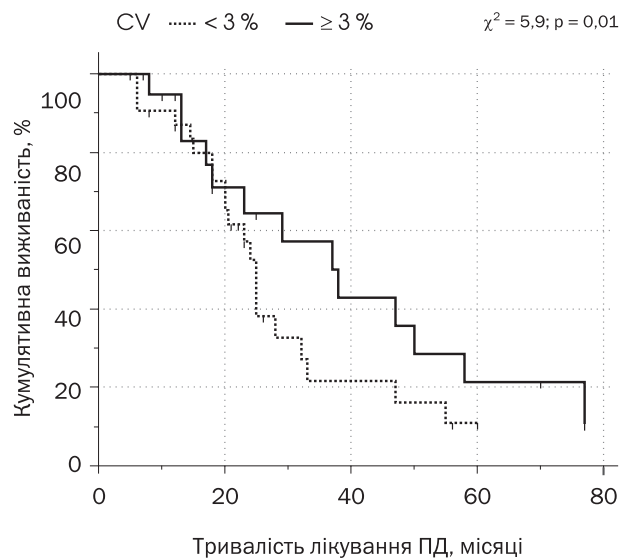
Схожу залежність зафіксовано і за результатами аналізу виживаності методики залежно від сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу. У разі пригнічення автономного контуру регуляції ВНС ( $CV \geq 3\%$ ) середня тривалість виживання методики ПД становила ( $29,6 \pm 3,8$ ) міс (95 % ДІ 22—37 міс), тоді як у разі  $CV \geq 3\%$  — ( $39 \pm 4,6$ ) міс (95 % ДІ 28—48 міс,  $p = 0,01$ ) (рис. 7).



**Рис. 5.** Кумулятивна виживаність методу перитонеального діалізу за період спостереження



**Рис. 6.** Кумулятивна виживаність методу перитонеального діалізу залежно від значення відносного рівня активності симпатичної ланки регуляції вегетативної нервової системи



**Рис. 7.** Кумулятивна виживаність методу перитонеального діалізу залежно від сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу

### Обговорення

Дослідженню ВНС за показниками ВСР у хворих на ХХН присвячено багато робіт. Ще у середині 1980-х отримано перші докази надмірної активації СНС у хворих на ХХН V стадії [16]. Про це свідчило збільшення концентрації катехоламінів у плазмі у поєднанні з вираженим гіпотензивним ефектом при застосуванні клонідину гідрохлориду [16]. Нині очевидно, що зменшення потужності ВСР є незалежним предиктором виникнення раптової серцевої смерті та інших серцево-судинних подій як у загальній популяції, так і у хворих на ХХН, які лікуються ПД [14, 21, 26]. Низька потужність ВСР достовірно пов'язана з декількома традиційними і нетрадиційними чинниками ризику серцево-судинних захворювань (старший вік, жіноча стать, ЦД, низький рівень альбуміну, високий вміст фосфору та С-реактивного протеїну в крові, недостатня ультрафільтрація) [16, 20, 21].

У нещодавно проведеному дослідженні оцінено ВСР у 50 хворих на ХХН IV стадії з діабетичним і недіабетичним ураженням нирок. На відміну від наших результатів автори виявили достовірно нижчу потужність ВСР у хворих на ЦД [13]. Зрозуміло, що наявність ЦД не може не впливати на потужність ВСР. Імовірно, отримані нами результати пояснюються саме незначною кількістю пацієнтів із ЦД, залучених у дослідження. З іншого боку, неодноразово продемонстровано негативний вплив розчинів для ПД з високим вмістом продуктів деградації глюкози на АТ, ультрафільтрацію, масу міокарда лівого шлуночка серця та ступінь перитонеального і системного запалення, тобто на всі фактори, які впливають на ВСР [12, 33, 36].

Отже, відсутність відмінностей показників, отриманих під час фонового запису ВСР, у пацієнтів з ЦД та без нього, які лікуються ПД, може бути зумовлена як малою вибіркою, так і ідентичними наслідками ПД, пов'язаними із застосуванням глюкозовмісних розчинів.

За результатами нашого дослідження, симпатична гіперактивність обернено пропорційно корелює з адекватністю ПД, що повністю узгоджується з даними досліджень за участю пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [23, 27, 28, 33, 34]. Проте неспроможність методу ПД зумовлена насамперед втратою транспортних функцій очеревини, що не враховували під час аналізу.

Іншими обмеженнями нашого дослідження були відсутність можливості проаналізувати вплив застосування АПД та ікодекстрину на показники ВСР через малу вибірку; залучення пацієнтів, які отримували розчини для ПД з концентрацією глюкози від 1,36 до 3,86%; неврахування багатьох змінних, які можуть впливати на вегетативну реакцію (повсякденна діяльність хворого та його настрій у момент дослідження, стан довікля, застосування лікарських засобів тощо). Крім того, це обсерваційне дослідження, тому будь-які виявлені асоціації остаточно не доводять причинно-наслідковий зв'язок, тобто ми не можемо стверджувати, що вегетативна дисфункція впливає на адекватність ПД чи навпаки — неадекватний діаліз спричиняє гіперактивацію СНС. Не відомо, чи можна розглядати отримані результати як реакцію на метаболічний стрес. Подальші проспективні дослідження слід присвятити уточненню саме цих гіпотез.

Наше дослідження є першим детальним аналізом ВСР у пацієнтів, які лікуються ПД, в Україні та одним із небагатьох у світі. Результати роботи можна узагальнити так: у хворих, які лікуються ПД, спостерігається зсув вегетативного балансу в бік симпатичної ланки ВНС на тлі зниження загальної потужності серцевого ритму та парасимпатичної недостатності; гіперактивність СНС достовірно асоціюється зі зниженням адекватності ПД та зменшує виживання методу. Отримані результати свідчать про можливість використання ВСР не лише як методики прогнозування серцево-судинних подій, а і як інструменту для визначення предикторів кращого виживання методу ПД та виживання пацієнтів.

### Висновки

Стан вегетативної регуляції серцевого ритму пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом, характеризується надмірною активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи та периферичною парасимпатичною недостатністю на

тлі вираженого зниження сумарного впливу всіх компонентів варіабельності серцевого ритму на синусовий ритм.

Показники варіабельності серцевого ритму в пацієнтів з недіабетичним ураженням нирок, які лікуються перитонеальним діалізом, та у хворих на цукровий діабет ідентичні.

Активність симпатичної регуляції серцевої діяльності у пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом, є достовірно вищою у разі неадекватного діалізу (загальний тижневий кліренс сечовини менше ніж 1,7). Як пригнічення тонічних впливів парасимпатичної нервової системи, так і підвищення симпатичної активації асоціювалося з неадекватним перитонеальним діалізом.

Тривалість виживання методу перитонеального діалізу достовірно залежала від активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Предикторами кращої виживаності є потужність спектра низькочастотного компонента 30 % та більше і коефіцієнт варіації 3 % та більше.

### Література

1. Абрагамович О. О., Черкас А. П., Абрагамович У. О. та ін. Варіабельність серцевого ритму: фізіологічні основи, клінічне значення, особливості у хворих на виразкову хворобу до та після резекції шлунка / За заг. ред. О. О. Абрагамовича. — Львів: Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького, 2014. — 119 с.
2. Адайкин В. А., Еськов В. М., Добрынина И. Ю. и др. Оценка хаотичной динамики параметров вектора состояния организма человека с нарушениями углеводного обмена // ВНМТ. — 2007. — № 3. — С. 17—19.
3. Лобода О. М., Дудар І. О., Гончар Ю. І. Варіабельність серцевого ритму у хворих, які лікуються гемодіалізом // Укр. журн. нефрол. та діалізу. — 2013. — № 2(38). — С. 37—39.
4. Морозова О. Г. Вегетативные дисфункции в общесоматической практике // Здоров'я України. — 2008. — № 3. — С. 51—52.
5. Научная библиотека КиберЛенинка. — Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-haotichnoy-dinamiki-parametrov-vektora-sostoyaniya-organizma-cheloveka-s-narusheniyami-uglevodnogo-obmena-1#ixzz3cHOLbF7N>
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: Медиасфера, 2003. — 312 с.
7. Яблучанский Н. И., Мартыненко А. В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. — Харьков, 2010. — 131 с.
8. Battipaglia I., Scalone G., Macchione A. et al. Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // Circ. J. — 2012. — Vol. 76. — P. 618—623.
9. Brotman D. J., Bash L. D., Qayyum R. et al. Heart rate variability predicts ESRD and CKD-related hospitalization // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21, N 9. — P. 1560—1570.
10. Chandra P., Sands R. L., Gillespie B. W. et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. — Vol. 27. — P. 700—709.
11. Chrapko B., Grzebalska A., Nocuń A. et al. Cardiac sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease — a comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis patients // Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. — 2014. — Vol. 17 (2). — P. 75—82.
12. Christensen J. H. Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability // Minerva Urol. Nefrol. — 2012. — Vol. 64 (3). — P. 191—198.
14. Haensel A., Mills P. J., Nelesen R. A. et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases // Psychoneuroendocrinol. — 2008. — Vol. 33. — P. 1305—1312.
15. John S. G., Selby N. M., McIntyre C. W. Effects of peritoneal dialysis fluid biocompatibility on baroreflex sensitivity // Kidney Int. Suppl. — 2008. — Vol. 108. — P. S119—124.
16. Li L. X., Tang W., Chen B. J., Wang M. D. et al. Cross-sectional study of relation between blood pressure and heart rate variability in patients with peritoneal dialysis // Beijing Da Xue Xue Bao. — 2011. — Vol. 43(6). — P. 849—854.
17. Loboda O. M., Dudar I. O., Gonchar Y. I. et al. Heart rate variability in patients with chronic kidney disease st. III—IV // Сб. тез. III Конгресса нефрологов новых независимых государств, 25—27 сентября 2014 г. — 2014. — С. 63—65.
18. Masuo K., Lambert G. W., Esler M. D. et al. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease // Hypertens. Res. — 2010. — Vol. 33. — P. 521—528.
19. Matsushita K., van der Velde M., Astor B. S. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // Lancet. — 2010. — Vol. 375, N 9731. — P. 2073—2081.
20. Mylonopoulou M., Tentolouris N., Antonopoulos S. et al. Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: midterm effects of the initiation of chronic hemodialysis therapy // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 5. — P. 3749—3754.
21. Oikawa K., Ishihara R., Maeda T. et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis // Int. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 131. — P. 370—377.
22. Orihuela O., de Jesús Ventura M., Ávila-Díaz M. et al. Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis // Perit. Dial. Int. — 2014. — Vol. 34 (1). — P. 57—63.

23. Pei J., Tang W., Li L. X. et al. The study of spectral analysis of heart rate variability in different blood pressure types in euvoletic peritoneal dialysis patients // *Ren Fail.* — 2012. — Vol. 34(6). — P. 722—726.
24. Ramírez B. V., Bustamante Gómez P. A. Uraemic neuropathy: A review // *Int. J. Gen. Mol. Biol.* — 2012. — Vol. 3(11). — P. 155—160.
25. Ranpuria R., HRV Hal M., Chan C. T., Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23(2). — P. 444—449.
26. Ronco C., Crepaldi C., Cruz Dinna N. Peritoneal dialysis: From basic concepts to clinical excellence. — Karger Medical and Scientific Publishers, 2009. — 328 p.
27. Roumelioti M. — E., Ranpuria R., Hall M. et al. Abnormal nocturnal heart rate variability response among chronic kidney disease and dialysis patients during wakefulness and sleep // *Nephrol. Dialysis Transplantat.* — 2010. — Vol. 25(11). — P. 3733—3741.
28. Rubinger D., Revis N., Pollak A. et al. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis // *Nephrol Dial Transplant.* — 2004. — Vol. 19. — P. 2053—2060.
29. Rucker D., Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2009. — Vol. 5, N 5. — P. 287—296.
30. Schlaich M. P. Sympathetic activation in chronic kidney disease: Out of the shadow // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57. — P. 683—685.
31. Sezis Demirci V., Demirci C., Ozdogan O. et al. Relations between malnutrition–inflammation–atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26. — P. 1708—1716.
32. Stenvinkel P., Carrero J. J. et al. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3, N 2. — P. 505—521.
33. Tang W., Li L.-X., Pei J., Wang T. Heart rate variability in peritoneal dialysis patients: What is the role of residual renal function? // *Blood Purif.* — 2012. — Vol. 34. — P. 58—66.
34. Tong Y., Wang Q., Hou Z., Sun J. Impact of ultrafiltration rate on heart rate variability parameters // *Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 38. — P. 24—29.
35. Tong Y. Q., Hou H. M. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 63—69.
36. Vink E. E., de Jager R. L., Blankestijn P. J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathophysiology and (new) treatment options // *Cur. Hypertens. Rep.* — 2013. — Vol. 15, N 2. — P. 95—101.

Н. М. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>, Е. В. АБЛОГИНА<sup>1</sup>, И. А. ДУДАРЬ<sup>1</sup>,  
Е. Н. ЛОБОДА<sup>1</sup>, Н. К. СВИРИДОВА<sup>2</sup>, Ю. В. ПОНОМАРЕНКО<sup>2</sup>,  
Э. К. КРАСЮК<sup>3</sup>, Н. А. КОЛЕСНИК<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

<sup>3</sup>Киевский городской научно-практический центр нефрологии и гемодиализа

## Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных, которые лечатся с помощью перитонеального диализа

**Цель** — изучить показатели вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (ПД) и их прогностическое значение для выживания метода ПД.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 44 пациентов с хронической болезнью почек V стадии, находящихся на ПД. Средний возраст больных —  $(50,8 \pm 12,5)$  года. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) определяли согласно стандартам Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по стимуляции и электрофизиологии. Адекватность ПД оценивали по недельному клиренсу креатинина и общему недельному клиренсу мочевины.

**Результаты.** У пациентов, находящихся на ПД, имеет место смещение вегетативного баланса в сторону симпатического звена вегетативной нервной системы на фоне снижения общей мощности сердечного ритма и парасимпатической недостаточности. Гиперактивность симпатической нервной системы достоверно ассоциируется со снижением адекватности ПД и выживания метода.

**Выводы.** Показатели ВСР можно использовать не только для прогнозирования сердечно-сосудистых событий, но и как предикторы определения выживания метода ПД и выживания пациентов.

**Ключевые слова:** перитонеальный диализ, вегетативный статус, вариабельность сердечного ритма, адекватность диализа, выживаемость метода.

N. M. STEPANOVA <sup>1</sup>, O. V. ABLOGINA <sup>1</sup>, I. O. DUDAR <sup>1</sup>,  
O. M. LOBODA <sup>1</sup>, N. K. SVIRIDOVA <sup>2</sup>, Yu. V. PONOMARENKO <sup>2</sup>,  
E. K. KRASIUK <sup>3</sup>, M. O. KOLESNYK <sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis

## The state of cardiac autonomic nervous activity in peritoneal dialysis patients

**Objective** — to investigate the state of vegetative regulation of cardiac rhythm in peritoneal dialysis (PD) patients and its impact on dialysis adequacy criteria and technique survival.

**Methods and subjects.** A total of 44 patients with end-stage renal disease treated with PD have been included in a prospective, observational study (average age  $50.8 \pm 12.5$ ). The research of heart rate variability (HRV) has been carried out under the Standards of Working Group of Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. The dialysis adequacy indices have been evaluated taking into account weekly creatinine clearance and total weekly urea clearance ( $Kt/V$ ).

**Results.** The study has stated that the displacement of autonomic balance towards the sympathetic link of autonomic nervous system due to lower total power of the heart rate and the parasympathetic failure are shown in PD patients. The research also has proved that hyperactivity of the sympathetic nervous system was significantly associated with a reduction of the adequacy of PD and reduces of technique survival.

**Conclusions.** We consider that the achieved results demonstrate the potential of HRV not only for prediction of cardiovascular events, but coincidentally reveal itself as useful instrument to determine the predictors of the best PD technique and the patient's survival.

**Key words:** peritoneal dialysis, cardiac autonomic nervous activity, heart rate variability, dialysis adequacy, technique survival.



Н. В. БОБРИК

Волинська обласна клінічна лікарня, Луцьк

## Коморбідність у хворих на розсіяний склероз, які мешкають у Волинській області

**Мета** — визначити поширеність коморбідних станів хворих на розсіяний склероз (РС), які мешкають у Волинській області, порівняно із загальною популяцією та з'ясувати вплив наявності супутніх захворювань на епідеміологічні показники РС.

**Матеріали і методи.** Обстежено 292 пацієнтів з РС. Для порівняння частоти певних коморбідних станів на 100 тис. населення у когорті хворих на РС з такою у загальній популяції Волинської області використовували дані щорічного довідника показників діяльності лікувально-профілактичних закладів Волинської області (2012—2013).

**Результати.** Найпоширенішими коморбідними станами у хворих на РС у Волинській області є патологія шлунково-кишкового тракту, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, зоб, сечокам'яна хвороба, радикулопатії. До захворювань, частота яких значно перевищує (більше ніж у 5 разів) поширеність у загальній популяції, належать: патологія шлунково-кишкового тракту, сечокам'яна хвороба, радикулопатії, доброякісні новоутворення яєчників, хвороби молочної залози, анкілозуювальний спондиліт. Для групи пацієнтів з двома і більше коморбідними станами характерні старший середній вік та пізніший вік дебюту порівняно з тими, хто страждає лише на РС. Установлено, що серед хворих на РС достовірно менше Н. рулогі-позитивних пацієнтів.

**Висновки.** У пацієнтів з коморбідністю пізніший дебют РС, проте тривалість періоду від появи перших симптомів РС до встановлення діагнозу — менша. Вивчення особливостей коморбідних станів у хворих на РС сприяє їх своєчасному виявленню та покращенню якості наданої медичної допомоги.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, Волинська область, коморбідність.

Вивчення коморбідності при розсіяному склерозі (РС) є актуальним, оскільки наявність супутніх захворювань впливає на своєчасність діагностування РС, вибір лікування, а також погіршує якість життя пацієнтів, їх функціональний статус, збільшує смертність [12, 13, 16]. Частота коморбідності збільшується з віком [4, 7, 12]. Дані щодо поширення асоційованих захворювань у пацієнтів з РС відрізняються через відмінності характеристик досліджуваних популяцій, методологій проведення досліджень, підходів до класифікації нозологій [8, 9]. Повідомляється про більшу поширеність у хворих на РС системного червоного вовчка, депресії, периферичних судинних захворювань, дефіцитних анемії, ревматоїдного артриту, метаболічних порушень, психічних захворювань, цукрового діабету, гіперліпідемії, артеріальної

гіпертензії, синдрому подразненого кишечника, хронічних легеневих захворювань тощо [9, 11].

Європейський комітет з лікування і дослідження розсіяного склерозу і Національна асоціація розсіяного склерозу (США) ініціювали міжнародне дослідження коморбідних супутніх захворювань у хворих на РС. Науковці проаналізували 7000 публікацій за 1905—2012 рр. і дійшли висновків, що у пацієнтів з РС:

1. П'ять найпоширеніших коморбідних станів — депресія, тривожність, гіпертензія, гіперхолестеринемія, хронічні легеневі захворювання.

2. Захворювання щитоподібної залози і псоріаз — найчастіші аутоімунні захворювання.

3. Ризик виникнення менінгіом і пухлин сечовидільної системи вищий, ніж очікувалося, а злоякісних новоутворень підшлункової залози, яєчників, простати, яєчок — менший, ніж у загальній популяції.

© Н. В. Бобрик, 2015

4. Інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність, артрити, синдром подразненого кишечника, епіпади, розлади сну, біполярні розлади, зловживання алкоголем трапляються частіше, ніж вважалося раніше [7].

Протягом останніх років у медичній науковій літературі широко обговорюється роль інфікування *Helicobacter pylori* у механізмі виникнення РС. Дослідження, проведені в Японії, Ірані, Австралії, не виключають можливого захисного впливу інфікування *H. pylori* щодо розвитку РС, оскільки поширеність патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), асоційованої з *H. pylori*, у хворих на РС [6, 10, 15] достовірно нижча, ніж у загальній популяції.

Рівень інфікування населення *H. pylori* відображає санітарно-гігієнічні умови. В країнах з високим ризиком РС (США, Західна Європа) 40% населення інфіковано *H. pylori*, тоді як у Китаї та Індокитаї, де поширеність РС низька, — 70—80% населення [15]. Про меншу поширеність *H. pylori* у Волинській області та її захисний вплив на розвиток та перебіг РС повідомлено в попередній публікації [1].

**Мета роботи** — визначити поширеність коморбідних станів у хворих на РС, які мешкають у Волинській області, порівняно із загальною популяцією; з'ясувати вплив наявності супутніх захворювань на епідеміологічні показники РС.

#### Матеріали і методи

У 2012 р. створено Волинський обласний реєстр пацієнтів з РС, завдяки цьому вдалося отримати і систематизувати дані про кількість хворих на РС (виокремити пацієнтів з недостовірним діагнозом, тих, які змінили місце проживання або померли, виявити необліковані випадки РС). До реєстру занесено інформацію про пацієнтів з достовірним діагнозом РС за критеріями McDonald (2010) з поправкою С. Polman [14].

Станом на 01.01.2013 р. у Волинській області зареєстровано 825 хворих на РС, з них 292 (197 жінок та 95 чоловіків, середній вік —  $(41,5 \pm 10,3)$  року) проведено комплексне обстеження в обласному центрі розсіяного склерозу на базі Волинської обласної клінічної лікарні: збір анамнезу щодо віку, в якому виникли перші симптоми та встановлено діагноз РС, наявність супутніх захворювань, дані щодо отриманого лікування, фізикальний і неврологічний огляд, загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове обстеження внутрішніх органів, консультації суміжних спеціалістів, інші обстеження за потреби. Для заперечення протипоказань до проведення пульстерапії глюкокортикоїдами або за наявності скарг з боку ШКТ 83 пацієнтам (58 жінок, 25 чоловіків, середній вік —  $(39,2 \pm 9,8)$  року) виконано фіброгастроудоденоскопію з одночасним проведенням уреазного тесту для виявлення інфікування *H. pylori*. Аналізували результати лише тих пацієнтів, яким раніше не проводили елімінацію *H. pylori*.

Для порівняння частоти певних коморбідних станів на 100 тис. населення у когорті хворих на РС з такою у загальній популяції Волинської області використовували дані щорічного довідника показників діяльності лікувально-профілактичних закладів Волинської області (2012—2013) [5].

Дослідження схвалено комітетом з питань етики Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 6.1.

#### Результати та обговорення

Соматичні коморбідні стани виявлено у 182 (62,3%) з 292 обстежених пацієнтів з РС. Одне супутнє захворювання мали 110 пацієнтів (60,4%

Таблиця 1

Епідеміологічні характеристики РС залежно від наявності загальних соматичних супутніх захворювань

Показник	Без супутніх захворювань (n = 110)	Одне коморбідне захворювання (n = 110)	Два і більше коморбідних захворювань (n = 72)	p
Середній вік пацієнтів, роки	40,5 ± 10,4 (n = 109)	40,7 ± 10,5 (n = 108)	44,3 ± 9,5	0,0069
Вік появи перших симптомів, роки	27,8 ± 9,6 (n = 109)	28,4 ± 9,3 (n = 106)	32,0 ± 8,9	0,0018
Тривалість періоду від появи перших симптомів до встановлення діагнозу «розсіяний склероз»	5,7 ± 5,9 (n = 105)	5,6 ± 6,8 (n = 102)	5,2 ± 6,5	0,2834
Тривалість розсіяного склерозу	12,6 ± 7,4 (n = 109)	12,3 ± 7,8 (n = 106)	11,9 ± 8,2	0,2691
Співвідношення жінки/чоловіки	1:1,44	1:2,63	1:2,78	

від загальної кількості учасників), два — 52 (17,8%), три і більше — 20 (6,8%).

Для порівняння впливу наявності супутніх захворювань на епідеміологічні показники РС обстежених розподілили на три групи: пацієнти з РС без коморбідних станів, з одним та двома і більше захворюваннями (табл. 1).

Для групи пацієнтів з двома коморбідними станами і більше були характерними старший середній вік пацієнтів та пізніший вік дебюту порівняно з тими, хто страждав лише на РС (різниця статистично значуща). Ці епідеміологічні показники у попередніх дослідженнях, проведених у Волинській області, прямо пропорційно корелювали з прогресуванням РС за шкалою EDSS [2]. Таким чином, коморбідність — це додатковий несприятливий прогностичний чинник швидкої інвалідиза-

ції пацієнтів з РС. Хворі на РС у поєднанні з іншими захворюваннями зазначали появу перших симптомів захворювання у дещо старшому віці, оскільки наявні асоційовані стани можуть маскувати перші клінічні вияви РС або відволікати увагу пацієнтів від них. Пацієнти із супутніми захворюваннями надають значення більш вираженим неврологічним симптомам.

Тривалість періоду від появи перших симптомів до встановлення діагнозу РС і тривалість РС у волинській популяції зменшувалися за наявності коморбідних станів. Більший ступінь вираження неврологічних симптомів дає змогу швидше запідозрити у пацієнтів саме РС. Симптоми, спричинені асоційованими захворюваннями, є додатковим чинником, який погіршує якість життя пацієнтів та змушує їх комплексно обстежуватися, пришвидшу-

Таблиця 2

**Поширеність коморбідних нозологій у пацієнтів з розсіяним склерозом та у загальній популяції Волинської області**

Нозологія	Поширеність у загальній популяції, на 100 тис.	Абсолютна кількість серед пацієнтів з розсіяним склерозом	Поширеність у пацієнтів з розсіяним склерозом, на 100 тис.
Гастроезофагеальний рефлюкс, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, дуоденіт, диспепсія	6 390,5	121	41 438,36
Виразкова хвороба шлунка	2 229,7	11	3 767,1
Гепатити, зокрема вірусні	672,4	5	1 712,3
Хронічний бронхіт	1 531,7	3	1 027,4
Флебіт, тромбофлебіт, варикозне розширення вен	777,5	3	1 027,4
Алергійний риніт, atopічний, контактний дерматит	941,0	5	1 712,3
Анкілозувальний спондиліт	26,0	1	342,47
Гіпертонічна хвороба	31 173,2	15	5 137,0
Ішемічна хвороба серця	21 730	11	3 767,1
Жовчнокам'яна хвороба	420,6	6	2 054,8
Хронічний цистит	550,0	4	1 369,9
Наявність каменів у нирках і сечоводах	564,1	11	3 767,1
Хвороби молочної залози	95,6	3	1 522,8
Доброякісні новоутворення яєчників	128,3	2	1 015,2
Цукровий діабет	3 044,6	4	1 369,9
Зоб	3 434,3	14	4 794,5
Метаболічні порушення	519,3	1	342,47
Дефіцитні анемії	533,7	3	1 027,4
Інфекції шкіри, доброякісні новоутворення	1 597,5	10	3 424,7
Ерозія та ектропіон шийки матки	1 478,9	5	2 538,1
Епілепсія	219,4	2	684,9
Радикулопатія	550,5	18	6 164,4

Таблиця 3

Епідеміологічні показники хворих на розсіяний склероз залежно від наявності інфекції *H. pylori*

Показник	Інфіковані <i>H. pylori</i> (n = 18)	Не інфіковані <i>H. pylori</i> (n = 65)	p
Вік появи перших симптомів, роки	28,2 ± 7,0	28,3 ± 9,2	0,483
Тривалість періоду від появи симптомів до встановлення діагнозу «розсіяний склероз», роки	4,1 ± 7,1	5,5 ± 6,8	0,223
Середній вік пацієнтів, роки	37,0 ± 10,3	39,8 ± 9,7	0,145
Тривалість захворювання, роки	8,3 ± 6,7	11,4 ± 7,3	0,05
Співвідношення жінки/чоловіки	1,6:1	2,6:1	0,403

ючи встановлення правильного діагнозу. Виявлено різницю між групами не досягла статистичної значущості.

За наявності одного чи більше супутніх захворювань гендерне співвідношення змінювалося на користь жінок.

Найпоширенішими коморбідними станами у хворих на РС у Волинській області є патологія ШКТ, гіпертонічна хвороба (ГХ), ІХС, зоб, сечокам'яна хвороба, радикулопатії (табл. 2). Проте поширення ГХ та ІХС у хворих на РС нижчі, ніж у загальній популяції, оскільки множинний склероз переважно вражає осіб молодого працездатного віку.

До захворювань, частота яких значно перевищує (більше ніж у 5 разів) поширеність у загальній популяції, належать: патологія ШКТ (гастроезофагеальний рефлюкс, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, дуоденіт, диспепсія), сечокам'яна хвороба, радикулопатії, доброякісні новоутворення яєчників, хвороби молочної залози, анкілозувальний спондиліт. Проте для трьох останніх нозологій характерна мала абсолютна кількість пацієнтів, що зменшує вірогідність даних щодо їх більшого поширення у хворих на РС і потребує додаткового вивчення. Загалом для хворих на РС у Волинській області характерна більша поширеність більшості із зазначених нозологій. Деякі з них можуть бути наслідком основного захворювання (РС). Наприклад, інфекції сечовивідних шляхів — при тазових порушеннях, радикулопатії як вияв больового синдрому, характерного для РС, флебіти і тромбофлебіти при порушенні мобільності кінцівок, дефіцитні анемії як результат недостатнього перебування на свіжому повітрі, неповноцінного харчування, диспепсичні розлади та запальні захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки як побічна дія лікування та результат скринінгового обстеження пацієнтів перед проведенням пульс-терапії гормонами, сечокам'яна хвороба як наслідок порушення пасажу сечі по сечовивідних шляхах.

При дослідженні захисного впливу *H. pylori* виявлено, що серед хворих на РС статистично достовірно менше *H. pylori*-позитивних пацієнтів. При порівнянні досліджуваних вибірок щодо віку появи перших симптомів, тривалості періоду до встановлення діагнозу, гендерного співвідношення статистично достовірної різниці не виявлено. Тривалість захворювання на момент обстеження була достовірно більшою у *H. pylori*-негативних пацієнтів (табл. 3).

### Висновки

Для волинської популяції хворих на розсіяний склероз характерна більша поширеність більшості супутніх захворювань, ніж у загальній популяції, що може бути наслідком клінічних виявів основного захворювання, спільного патогенезу розсіяного склерозу і коморбідних станів, кращого діагностування супутніх захворювань.

Для пацієнтів з коморбідними захворюваннями характерні старший вік та пізніший вік дебюту розсіяного склерозу, що є несприятливим прогностичним чинником швидкого прогресування неврологічного дефіциту.

У пацієнтів з коморбідністю пізніший дебют розсіяного склерозу, проте тривалість періоду від появи перших симптомів розсіяного склерозу до встановлення діагнозу — менша.

Про захисний вплив *H. pylori* у нашому дослідженні свідчить достовірно менша частка інфікованих нею хворих на розсіяний склероз.

Вивчення особливостей коморбідних станів у хворих на розсіяний склероз сприяє їх своєчасному виявленню та поліпшенню якості наданої медичної допомоги.

**Конфлікт інтересів.** Немає жодного конфлікту інтересів, який міг би перешкодити неупередженості дослідження.

При проведенні дослідження не отримано фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## Література

1. Бобрик Н. В. Зв'язок між H. pylori-інфекцією і розсіяним склерозом у волинській популяції // Укр. мед. альманах. — 2013. — Т. 16, вип. 4. — С. 10—11.
2. Бобрик Н. В., Соколова Л. І. Вплив деяких вікових характеристик розсіяного склерозу на ступінь інвалідації у волинській когорті хворих // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 3. — С. 97.
3. Бобрик Н. В., Соколова Л. І. Еколого-популяційні особливості епідеміологічних показників розсіяного склерозу у Волинській області // Укр. неврол. журн. — 2014. — № 3—4. — С. 42—47.
4. Костюченко А. В. Принципи клінічного ведення та організації диспансерного нагляду хворих на множинний склероз на регіональному рівні: Дис. ...канд. мед. наук. — Вінниця, 2012. — 190 с.
5. Показники діяльності лікувально-профілактичних закладів Волинської області за 2012—2013 рр. // Укл. С. Бондаренко та ін. — Луцьк, 2014. — 427 с.
6. Bennett K. A., Qiu W., Tay C. Y. et al. Western Australian multiple sclerosis patients exhibit a lower prevalence of H. pylori infection. (abstract) // Multiple Sclerosis. — 2012. — Vol. 18. — P. 521.
7. Culpepper II W. J. The incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. — 2015. — Vol. 21 (3). — P. 261—262.
8. Fromont A., Binquet C., Rollot F. et al. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis // J. Neurol. — 2013. — Vol. 260. — P. 2629—2637.
9. Kang J. H., Chen Y. H., Lin H. C. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study // Eur. J. Neurol. — 2010. — Vol. 17. — P. 1215—1219.
10. Li W., Minohara M., Su J. J. et al. H. pylori infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population // J. Neuroimmunol. — 2007. — Vol. 184. — P. 227—231.
11. Marrie R. A., Hanwell H. General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors // Continuum (Minneapolis, Minn.). — 2013. — Vol. 19. — P. 1046—1057.
12. Marrie R. A., Horwitz R. I., Cutter G. et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS // Neurology. — 2009. — Vol. 72. — P. 117—124.
13. Marrie R. A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis // Neurology. — 2010. — Vol. 74. — P. 1041—1047.
14. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69. — P. 292—302.
15. Sanadgol N., Shahraki E., Estakhr J. Relationship between H. pylori infection and multiple sclerosis in Southeast of Iran // Curr. Res. J. Biol. Sci. — 2012. — N 4. — P. 422—426.
16. Warren S. A., Turpin K. V., Pohar S. L. et al. Comorbidity and health-related quality of life in people with multiple sclerosis // Int. J. MS Care. — 2009. — Vol. 11. — P. 6—16.

Н. В. БОБРИК

Волинская областная клиническая больница, Луцк

## Коморбидность у больных рассеянным склерозом, проживающих в Волинской области

**Цель** — определить распространенность коморбидных состояний больных рассеянным склерозом (РС), проживающих в Волинской области, по сравнению с общей популяцией и влияние сопутствующих заболеваний на эпидемиологические показатели РС.

**Материалы и методы.** Обследованы 292 пациента с РС. Для сравнения частоты определенных коморбидных состояний на 100 тыс. населения в когорте больных РС с такой в общей популяции Волинской области использовали данные ежегодного справочника показателей деятельности лечебно-профилактических учреждений Волинской области (2012—2013).

**Результаты.** Наиболее распространенными коморбидными состояниями у больных РС в Волинской области являются патология желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, зуб, мочекаменная болезнь, радикулит. К заболеваниям, частота которых значительно превышает (более чем в 5 раз) распространенность в общей популяции, относятся: патология желудочно-кишечного тракта, мочекаменная болезнь, радикулит, доброкачественные новообразования яичников, болезни молочной железы, анкилозирующий спондилит. Для группы пациентов с двумя и более коморбидными состояниями характерны старший средний возраст и более поздний возраст дебюта по сравнению с теми, кто страдает только РС. Установлено, что среди больных РС статистически достоверно меньше H. pylori-положительных пациентов.

**Выводы.** У пациентов с коморбидностью более поздний дебют РС, однако длительность периода от появления первых симптомов РС до установления диагноза — меньшая. Изучение особенностей коморбидных состояний у больных РС способствует их своевременному выявлению и улучшению качества оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, Волинская область, коморбидность.

N. V. BOBRYK

Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk

## Comorbidity in patients with multiple sclerosis in Volyn region

**Objective** — to determine the prevalence of associated diseases in Volyn patients with multiple sclerosis (MS) compared with the general population and clarify the influence of concomitant diseases to epidemiological indicators of MS.

**Methods and subjects.** In total 292 patients with MS were under the examination. In order to determine the frequency of comorbidity among 100 000 population in cohort MS patients in Volyn region we applied data from aluminum statistics reference of Volyn region clinics performance data (2012—2013).

**Results.** The most common comorbid conditions among people with MS in the Volyn region is the pathology of the gastrointestinal tract, hypertension disease, ischemic heart disease, goiter, urolithiasis, radiculopathy. The prevalence rates of gastrointestinal pathology, urolithiasis, radiculopathy, tumors of ovary, breast disease are significantly higher (more than 5 times) among MS patients comparing with general population. It is typical for patients of senior age and late onset time to have two and more comorbid conditions comparing with patients MS. There are significantly less *H. pylori*-positive patients among subjects suffered from MS. This fact could be the evidence of protective influence of *Hp* infection to the risk of development of MS.

**Conclusions.** Patients with comorbid condition demonstrate late MS onset, but its duration from the first symptoms to diagnosis is less. Studies of features of comorbid diseases in MS patients could improve the diagnostic process and quality of medical care.

**Key words:** multiple sclerosis, Volyn region, comorbidity.



Л. І. СОКОЛОВА, Т. А. ДОВБОНОС, В. Ю. ШАНДЮК

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

## Застосування сульфату магнію при ішемічному інсульті

**Мета** — дослідити динаміку відновлення неврологічних функцій протягом раннього тримісячного періоду ішемічного інсульту при застосуванні різних доз сульфату магнію у найгостріший (перші 5—7 діб) період.

**Матеріали і методи.** У відкрите рандомізоване дослідження залучено пацієнтів у гострий період ішемічного інсульту, яким призначали Кормагnezин по 10—20 мл (4 г) (30 хворих, основна група) або 25% розчин сульфату магнію по 5 мл (20 хворих, група порівняння) внутрішньовенно один раз на добу протягом 5 днів. Період спостереження — 90 днів. Пацієнтам проводили клініко-неврологічне обстеження із застосуванням шкали ком Глазго, шкали NIHSS, індексу Бартел, огляд очного дна, комп'ютерну томографію головного мозку, транскраніальну доплерографію.

**Результати.** На 5-ту добу інсульту рівень свідомості в середньому підвищився на 3,5 бала ( $p < 0,05$ ) на тлі лікування Кормагnezином і на 0,4 бала — у разі застосування традиційної терапії ( $p > 0,05$ ). У 47,6% пацієнтів основної групи найбільше зростання рівня свідомості спостерігали протягом 2—3-ї доби лікування. Відзначено позитивну тенденцію щодо зменшення неврологічного дефіциту на тлі вірогідного поліпшення показників гемодинаміки. Наприкінці спостереження повне відновлення неврологічних функцій або їх мінімальне обмеження виявлено у 21 (70%) пацієнта основної групи і у 7 (35%) — групи порівняння.

**Висновки.** Використання Кормагnezину в найгостріший період ішемічного інсульту сприяє швидшому відновленню свідомості, поліпшенню показників церебральної гемодинаміки і функціонального наслідку порівняно з традиційною терапією. Введення Кормагnezину в досліджуваній дозі асоціюється із задовільним профілем безпечності і переносності.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, сульфат магнію, нейропротекторна терапія.

Інсульт є другою причиною летальності та найчастіше спричиняє інвалідність у дорослому віці [19]. З позиції доказової медицини пріоритет у лікуванні ішемічного інсульту (ІІ) залишається за тромболітичною терапією, ефективність якої оцінюють як помірну [3, 14, 16]. Позитивні результати випробувань нейропротекторних засобів у 2-годинний період експериментально змодельованої ішемії мозку спонукають до їх клінічних випробувань у найгостріший період інсульту. Понад 70 препаратів з нейропротекторною дією апробовано у третій фазі рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, однак їх ефективність вважають недостатньо переконливою [9].

© Л. І. Соколова, Т. А. Довбонос, В. Ю. Шандюк, 2015

У преклінічних випробуваннях виявлено пряму нейро- та гліопротекторну дію препаратів магнію [11, 16]. Це другий за значущістю після калію внутрішньоклітинний катіон, задіяний у понад 600 ензимних реакціях, включаючи енергетичний метаболізм і білковий синтез. Як фізіологічний антагоніст кальцію магній потенційно здатний блокувати NMDA-опосередковану глутаматну ексайтотоксичність при різних ураженнях головного мозку. Він зменшує виділення прозапальних цитокінів і вільних радикалів, володіє вазодилаторним та антиагрегантним ефектами, гіпотензивною і протинабряковою дією, седативним та протиепілептичним впливом [5, 6, 13]. Перевагою магнієвісних лікарських засобів є доступність і зручність введення, а також безпечність з огляду на досвід використання в акушерській практиці.

У рандомізованому контрольованому дослідженні інсульту IMAGES випробувано одноразову 24-годинну інфузію сульфату магнію, розпочату протягом перших 12 год після розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. Згідно з отриманими даними сприятливий вплив препарату був виразним лише у випадках некіркових і лакунарних інфарктів мозку [4, 7]. У дослідженні K. W. Muir та співавт. (2004) препарат вводили у середньому через 7,4 год від початку інсульту. Не виявлено достовірного поліпшення наслідку, але відзначено потенційну ефективність препарату за умови початку лікування протягом перших 3 год [12]. Дизайн іншого дослідження передбачав раннє призначення сульфату магнію на дошпитальному етапі протягом 2 год від появи перших симптомів, однак до нього були залучені пацієнти як з ішемічним, так і з геморагічним інсультом, оскільки диференційний діагноз на доклінічному етапі неможливий [15].

У рандомізованому плацебоконтрольованому подвійному сліпому випробуванні S. A. Mousavi та співавт. (2004) вивчали вплив магнію сульфату на перебіг інсульту з формуванням кортикального інфаркту мозку в басейні середньої мозкової артерії за наявності помірного неврологічного дефіциту [10]. Протягом перших 24 год інсульту вводили магнію сульфат (початково — 4 г, потім по 1 г щогодини) або плацебо протягом 4 днів. У відносно невеликих групах виявлено статистично достовірний позитивний вплив препарату на динаміку неврологічного дефіциту. Автори зробили висновок про значущість нейропротекторної дії досліджуваного засобу в гостру фазу інсульту і можливість скорочення періоду госпіталізації.

Щоденні ін'єкції сульфату магнію можуть запобігти розвитку вторинної ішемії на тлі інтракраніального крововиливу і вазоспазму. У деяких випробуваннях препарату в поєднанні з німодипіном виявлено зменшення частоти формування клінічно значущих церебральних інфарктів на тлі спонтанного субарахноїдального крововиливу [20—22].

У третій фазі дослідження FAST-MAG введення магnezії передувало тромболізу або нейротромбектомії у хворих на II. Досить велику дозу сульфату магнію (16 г на 240 мл 0,9% хлориду натрію по 10 мл щогодини протягом доби) вводили за допомогою електронної інфузійної помпи. Поєднане випробування реперфузійної терапії і магнієвмісного препарату виявило позитивну тенденцію щодо поліпшення ефективності лікування II без досягнення статистично значущих результатів [17, 18].

Недостатньо вагомий нейропротекторний вплив сульфату магнію може бути пов'язаний з його відстроченим проходженням крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), оскільки пікові концентрації у спинномозковій рідині досягаються через 4 год після введення. З іншого боку, біодоступність препарату в умовах ішемії може суттєво відрізня-

тися від такої за фізіологічних умов. Відомо, що вже за кілька хвилин ішемії у паренхімі мозку порушується функція нейронів і пошкоджуються клітинні мембрани, що спричиняє внутрішньоклітинне накопичення води та розвиток цитотоксичного церебрального набряку. Ці зміни помітніші у сірій речовині й візуалізуються у вигляді чітко відмежованої зони низької щільності. За даними комп'ютерної томографії (КТ) та ізотопних досліджень, сполучення ендотеліальних клітин і ГЕБ у цілому залишаються інтактними протягом кількох днів. Надалі підвищення проникності ГЕБ зумовлює проникнення компонентів плазми у позаклітинний простір і приєднання вазогенного набряку мозку. На цій стадії більше страждає біла речовина, в якій виявляють пальцеподібні ділянки низької щільності, типові також для пухлин головного мозку. Водночас КТ-візуалізація мас-ефекту внаслідок набряку спостерігається менш ніж у 50% (включно з летальними випадками).

J. A. McKee та співавт. (2005) визначали концентрацію загального та іонізованого магнію в лікворі шляхом дренажування шлуночків у хворих з різною церебральною патологією в умовах 24-годинної гіпермагніємії, яку підтримували шляхом внутрішньовенного введення сульфату магнію. Викликана гіпермагніємія супроводжувалася збільшенням вмісту магнію у спинномозковій рідині на 11—21% без перевищення норми, що розширює можливості застосування великих доз магнієвмісних препаратів [8].

Препарат Кормагnezин 200 і 400 (Woerwag Pharma) в ампулах по 10 мл розчину для внутрішньовенних ін'єкцій містить відповідно 2 і 4 г активної речовини — магнію сульфату гептагідрату. Лікарський засіб зареєстровано в Австрії, Болгарії, Німеччині, Угорщині, Росії, Люксембурзі (№ UA/12290/01/02 з 08.06.2012 до 08.06.2017). Кормагnezин 400 містить 403,8 мг (16,6 ммоль) магнію.

Кормагnezин має заспокійливу, знеболювальну, протисудомну дію на ЦНС. Спектр його дії включає регуляцію клітинної проникності та нервово-м'язової передачі, енергетичні процеси, обмін білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот. Серцево-судинні впливи опосередковані ефектом стабілізації на клітини міокарда, поліпшенням його скоротливої функції, спазмолітичним впливом на гладенькі м'язи, зменшенням загального периферійного опору судин. Окрім зменшення виявів магнієвого дефіциту, препарат може знижувати агрегацію тромбоцитів, володіє курареподібним ефектом, зменшуючи виділення ацетилхоліну нервовими закінченнями.

Фармакокінетика препарату ґрунтується на чіткій залежності виділення магнію нирками від його концентрації у крові. В середньому підтримується рівень 0,84 ммоль/л, з них 25—35% зв'язується з білками, решта здатна до дифузії і фільтрується нирками, 93—99% повторно всмоктуються у про-

ксимальних і дистальних каналцях. Абсолютна кількість магнію в організмі людини становить 25 мг, кістки містять 60 %, печінка, м'язи, мозок тощо — близько 39 %, екстрацелюлярний простір — 1 %, плазма крові — 0,5 %.

Показаннями для призначення препаратів магнію є стани, зумовлені магнієвим дефіцитом: порушення скоротливої активності м'язів, коронарні спазми, аритмії серця, зокрема, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, прееклампсія та еклампсія. Немає доступних клініко-хімічних показників дефіциту магнію, оскільки його концентрація у плазмі крові достовірно не корелює із вмістом електроліту в екстрацелюлярній речовині. Порушення метаболізму магнію може бути спричинене мальабсорбцією внаслідок патології травного тракту, незбалансованим раціоном та/або низьким вмістом магнію. Відомо, що алкоголь пригнічує резорбцію та збільшує діурез магнію. Стресові ситуації, а також застосування сечогінних, проносних засобів, кортикоїдів, інсуліну часто спричиняють абсолютне зниження рівня магнію в крові й підвищують потребу в ньому. Дефіцит магнію вважається чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань (аритмії, серцевої недостатності, стенокардії), підвищеної збудливості нейронів, виникнення крампів, безсоння, запаморочення, мігрені. Непрямим свідченням недостатності магнію може бути наявність сечокам'яної хвороби з формуванням оксалатних каменів у нирках. Магній може запобігати побічній дії неселективних  $\beta$ -адреноміметиків, збуджувальний вплив яких на  $\beta_1$ -адренорецептори призводить до серцевого стресу [2].

Введення магнієвмісних препаратів протипоказане за наявності міастенії, вираженої брадикардії, передсердно-шлуночкової блокади і вираженого порушення функції нирок. Є дані про взаємодію аміноглікозидів з препаратами магнію, а також про зниження ефектів магнію у разі одночасного введення із солями кальцію. Міорелаксанти курареподібної дії підвищують периферичні впливи електроліту на кінцеву пластинку рухового нерва в нервово-м'язовому синапсі. Ризик дихальної недостатності зростає за умов поєднання Кормагнезину з барбітуратами, наркотичними або гіпнотичними засобами внаслідок ризику дихальної недостатності.

Інтоксикація магнієм за умови нормальної функції нирок і застосування терапевтичних доз малоімовірна. У високих дозах препарат може спричинити брадикардію, зниження артеріального тиску, порушення електричної провідності міокарда, розширення периферичних судин. Швидко введення Кормагнезину може супроводжуватися появою нудоти, блювання, дихальної недостатності, запаморочення, неспокою, головного болю, жару, стану занепокоєння. Невідкладні заходи передбачають внутрішньовенне введення 10 % розчину хлориду кальцію протягом 5—10 хв.

У вітчизняній інсультології досвід застосування сульфату магнію у дозах, які б перевищували 2 г/добу, обмежений.

**Мета роботи** — дослідити динаміку відновлення неврологічних функцій протягом раннього тримісячного періоду ішемічного інсульту при застосуванні різних доз сульфату магнію у найгостріший (перші 5—7 діб) період.

### Матеріали і методи

У дослідження були залучені хворі у гострий період ІІ. В основну групу ввійшли 30 пацієнтів, яким, окрім традиційного лікування ІІ, призначали по 10—20 мл (4 г) Кормагнезину внутрішньовенно крапельно повільно (перші 2 мл — протягом 3 хв) один раз на добу протягом 5 днів у положенні пацієнта лежачи, в групу порівняння — 20 хворих, у яких стандартна терапія ІІ передбачала введення 25 % розчин сульфату магнію по 5 мл внутрішньовенно.

Пацієнтам проводили клініко-неврологічне обстеження, огляд очного дна, КТ головного мозку за допомогою томографа Aquilion, транскраніальну доплерографію (доплерограф Multigon 500M). Ступінь пригнічення свідомості визначали за шкалою ком Глазго: ясна свідомість — 15 балів, оглушення — 14—13, сопор — 12—9, кома — 8—4, глибока кома — 3 бали. Вираженість неврологічних розладів оцінювали за шкалою Національного Інституту здоров'я США (NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale). За цією шкалою сумарний бал клінічних виявів від 3 до 8 свідчить про неврологічні порушення легкого ступеня тяжкості, від 9 до 12 — про порушення середнього ступеня тяжкості, від 13 до 15 — про тяжкі порушення, понад 15 балів — про вкрай тяжкий ступінь неврологічних розладів.

Для визначення ефективності проведеної терапії, рівня повсякденної життєвої активності та функціонального наслідку застосовували індекс Бартел. Оцінку проводили через 3 міс від початку лікування. Значення індексу 0—45—50 балів відповідає тяжкій інвалідності хворого і залежності від сторонньої допомоги, 50—75 балів — помірній інвалідності, 75—100 балів — мінімальному обмеженню або повному відновленню неврологічних функцій. Показники понад 60 балів розцінювали як сприятливі функціональні наслідки інсульту; менше ніж 60 балів — як несприятливі.

### Результати та обговорення

Середній вік хворих основної групи й групи порівняння дорівнював ( $75,2 \pm 15,0$ ) і ( $73,3 \pm 13,0$ ) року відповідно. У 13 хворих основної групи гостре порушення мозкового кровообігу виникло у лівому каротидному, у 14 — у правому каротидному, у 3 — у вертебробазиллярному басейнах. Частка хворих з порушенням свідомості на початку захворювання в основній групі становила 70 %, середня оцінка за шкалою ком Глазго — ( $11,3 \pm 0,649$ ) бала.

Група порівняння була зіставною за цими показниками (65%; (12,95 ± 0,554) бала,  $p > 0,05$ ). Дані щодо частоти різних видів порушення свідомості хворих у 1-шу і на 5-ту добу інсульту наведено на рис. 1.

Протягом найгострішого періоду в більшості пацієнтів обох груп спостерігали зменшення загально мозкової симптоматики, регресували менингеальні знаки і вияви набряку диску зорового нерва. Загальна оцінка рівня свідомості на п'яту добу інсульту виявила суттєву позитивну динаміку на тлі лікування Кормагнесином (рис. 2), оскільки рівень свідомості у середньому збільшився до (14,8 ± 0,113) бала ( $p < 0,05$ ). У 47,6% пацієнтів основної групи, які перебували у стані оглушення, сопору або коми на початку розвитку інсульту, найвідчутніше зростання рівня свідомості більше ніж на 1 бал спостерігали протягом 2—3-ї доби лікування. У групі порівняння позитивні зміни не досягли статистичної значущості. Цей факт викликає зацікавлення, оскільки відомо, що саме у цей період розвиток набряку головного мозку є найзагрозливішим. Установлено прямо пропорційну кореляцію набряку мозку з мас-ефектом, зміщенням середньої лінії, розміром інфаркту, вираженістю неврологічного дефіциту та наслідками інсульту. Це пояснюється збільшенням тиску в екстравасальному просторі, стисненням важливих судин і паренхіми мозку, посиленням дисциркуляторних розладів, поглибленням і поширенням ішемічних змін в ураженій ділянці. Крім того, вклинення мозку спричиняє стиснення сільвієвого водогону і субарахноїдального простору, порушення циркуляції спинно-мозкової рідини, появу гідроцефалії та гіпертензії у супратенторіальному просторі. Іншим потенційним ускладненням набряку є виникнення ішемічного вогнища на відстані. Наприклад, зміщення набряклої півкулі поперек порожнини черепа загрожує вклиненням поясної звивини у серп великого мозку, стисненням передньої мозкової артерії та формуванням інфаркту в її басейні. Низхідне зміщення середнього мозку і мосту іноді асоціюється з появою парамедіанних ішемічних або геморагічних вогнищ у стовбурі внаслідок натягу медіальних пенетрувальних гілок основної артерії, фіксованої в ділянці вілізієвого кола. Окрім стиснення артерій, мас-ефект з дислокацією може призводити до погіршення відтоку в церебральних венах. Так, центральне транстенторіальне вклинення проміжного і середнього мозку внаслідок ростро-каудального зміщення через вирізку намету мозочка спричиняє стиснення великої вени мозку і суттєво збільшує гідростатичний тиск в її дренажній системі. Це, зокрема, може пояснити виникнення вторинної геморагії як у вогнищі інфаркту мозку, так і на відстані від нього. Вип'ячування під краєм вирізки намету мозочка гачка і гіпокампульної звивини відповідної скроневої частки супроводжується притисненням поруч розміщеного середнього мозку до

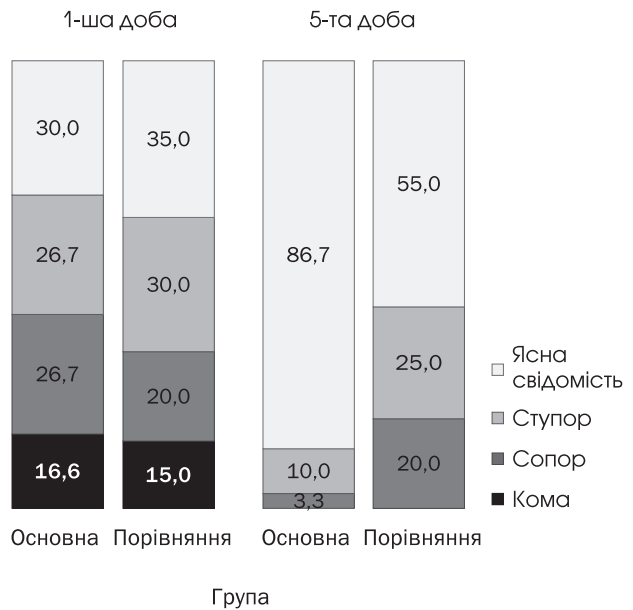
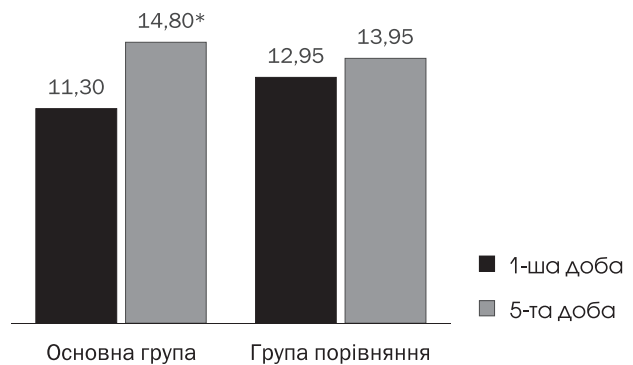


Рис. 1. Розподіл хворих з різними видами порушення свідомості у першу і на п'яту добу ішемічного інсульту, %



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

Рис. 2. Зміни свідомості за шкалою ком Глазго у найгостріший період ішемічного інсульту

протилежного краю вирізки намету. Транстенторіальне вклинення спричиняє 78% летальних наслідків внаслідок ішемічного і 93% — внаслідок геморагічного інсульту протягом першого тижня їх розвитку. Найчастіше набряк тканини мозку досягає максимального вияву на 2-гу—4-ту добу від початку інсульту і поступово зменшується протягом 1—2 тиж. Припускають, що більша частота дислокації мозку протягом першого тижня залежить переважно від швидкості накопичення рідини, а не від абсолютного її об'єму [1].

В обох досліджуваних групах клінічні вияви визначалися переважно початковим неврологічним дефіцитом, об'ємом і локалізацією вогнища інфаркту, соматичним станом хворих. Швидший регрес неврологічних порушень відзначено у разі початкових розладів легкого і середнього ступеня

тяжкості. Дані щодо зміни неврологічного дефіциту наведено на рис. 3.

За даними транскраніальної доплерографії, церебральні гемодинамічні розлади у перші години розвитку інфаркту мозку характеризувалися суттєвим дефіцитом мозкової перфузії. Про це свідчило вірогідне зниження вихідних показників об'ємного мозкового кровотоку у внутрішніх сонних, хребтових артеріях на боці вогнища інфаркту і в протилежній півкулі мозку. Поширена гіперперфузія могла бути спричинена такими патогенетичними механізмами інсульту, як тромбоз, кардіоемболія, гемодинамічно значущий стеноз магістральних артерій, порушення реологічних властивостей крові і мікроциркуляції. Вагомий внесок у перебіг дисциркуляторних порушень вносило виникнення цитотоксичного і вазогенного набряку головного мозку.

У поодиноких випадках (у 3 хворих основної групи і 4 — групи порівняння) кардіоемболічного інфаркту мозку виявлено ранню (на 1-шу—3-тю добу) гіперперфузію інфарктної тканини. Ще у 2 пацієнтів надлишкову перфузію зафіксовано на 4-ту—7-му добу після розвитку інфаркту мозку. Причинами гіперперфузії мозкової тканини у хворих з інсультом вважають накопичення у позаклітинному просторі кислих метаболітів, порушення реактивності судин, зрив реакції авторегуляції мозкового кровотоку, венозну гіперволемію.

У найгостріший період II також виявляли переважне зниження діастолічної і середньої швидкості мозкового кровотоку, загострення систоли, різке збільшення величини індексу пульсативності, що непрямо свідчило про збільшення внутрішньочерепного тиску. На тлі ведення Кормагнесину спостерігали поліпшення цих показників (таблиця). На нашу думку, початкове дифузне зниження кровотоку не лише в ураженому басейні і позитивна динаміка середньої швидкості кровотоку в магістральних артеріях мозку свідчать про більшу патогенетичну роль набряку мозку щодо цих показників, ніж хронічних морфологічних змін церебральних судин на початку інсульту.

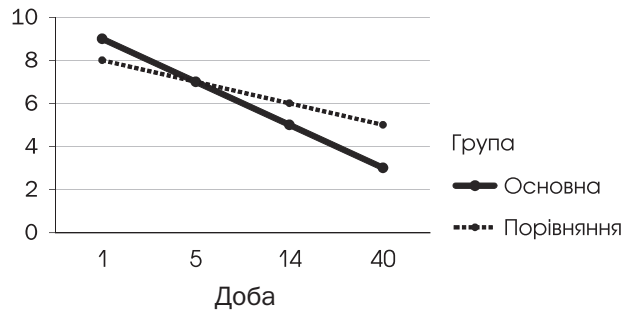


Рис. 3. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, бали

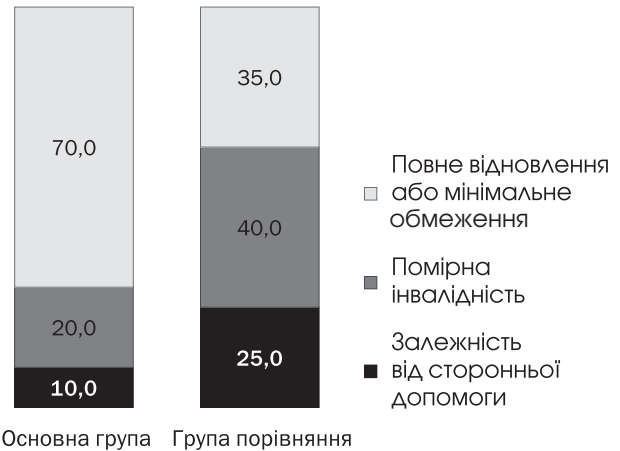


Рис. 4. Розподіл хворих за функціональними наслідками ішемічного інсульту, %

Проведена терапія сприяла досягненню вищого рівня повсякденної життєвої активності та функціонального наслідку. Значення індексу Бартел менше 50 балів виявлено у 3 (10%) хворих основної групи і 5 (25%) — групи порівняння, 50—75 балів — у 6 (20%) і 8 (40%) хворих відповідно, 75—100 балів — у 21 (70%) і 7 (35%) пацієнтів. Таким чином, частка сприятливих функціональних наслідків інсульту в основній групі вдвічі перевищувала відповідний показник групи порівняння (рис. 4).

Т а б л и ц я

Динаміка показників мозкового кровотоку у хворих з ішемічним інсультом при застосуванні Кормагнесину (M ± m)

Показник	Внутрішня сонна артерія		Середня мозкова артерія		Хребтова артерія	
	Бік інфаркту	Протилежний бік	Бік інфаркту	Протилежний бік	Бік інфаркту	Протилежний бік
Лінійна систолічна швидкість кровотоку						
До лікування	65,8 ± 1,1	67,8 ± 2,4	67,0 ± 1,3	71,3 ± 1,3	39,1 ± 2,1	39,6 ± 3,7
Після лікування	71,7 ± 1,0*	69,2 ± 1,4	71,7 ± 1,3*	73,5 ± 1,3	48,6 ± 1,3*	50,6 ± 2,8*
Індекс периферичного опору						
До лікування	0,56 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,56 ± 0,01	0,54 ± 0,02	0,61 ± 0,02	0,58 ± 0,01
Після лікування	0,54 ± 0,02	0,54 ± 0,01	0,48 ± 0,01*	0,52 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,60 ± 0,01

\* Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща (p < 0,05).

Побічних реакцій при застосуванні препарату Кормагnezин не зафіксовано. З огляду на необхідність підтримання достатнього церебрального перфузійного тиску (різниця між артеріальним і внутрішньочерепним тиском), особливу увагу приділяли впливу препарату на рівень артеріального тиску. На тлі застосування Кормагnezину зниження систолічного, діастолічного і середнього артеріального тиску не перевищувало 15% від початкового рівня, що було особливо важливо з огляду на наявність ознак підвищення внутрішньочерепної гіпертензії в більшості пацієнтів. В одному випадку, незважаючи на введення магnezії, спостерігали стійке підвищення артеріального тиску, що потребувало додаткової гіпотензивної терапії.

## Висновки

Використання Кормагnezину в найгостріший період ішемічного інсульту сприяє швидшому відновленню свідомості пацієнтів і зменшенню загально мозкової симптоматики порівняно з традиційною терапією, поліпшенню показників церебральної гемодинаміки внаслідок підвищення перфузії мозкової тканини і зменшення периферичного опору судин, а також регресу неврологічного дефіциту та поліпшенню функціонального наслідку після інсульту. Введення Кормагnezину в досліджуваній дозі характеризується задовільним профілем безпечності та переносності та може бути рекомендоване для повсякденної неврологічної практики.

## Література

1. Варлоу Ч. П., Деннис М. С., ван Гейн Ж. Інсульт. Практическое руководство для ведения больных: Пер. с англ. — СПб, 1998. — 629 с.
2. Кормагnezин // Компендиум. Лекарственные препараты on line. <http://pda.compendium.com.ua/info/200183/woerwag-pharma/kormagnezin-sup-sup-200>.
3. Adeoye O., Hornung R., Khatri P., Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 1952—1955.
4. Aslanyan S., Weir C. J., Muir K. W., Lees K. R. and Investigators IS. Magnesium for treatment of acute lacunar stroke syndromes: further analysis of the IMAGES trial // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 1269—1273. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000259628.9442.1.09> PMID:17347471
5. De Baaij J. H. F., Hoenderop J. G. J., Bindels R. J. M. Magnesium in man: Implications for health and disease // *Physiological Reviews*. — 2015. — Vol. 95, N1. — P. 1—46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014
6. Hafez H., Abdelkader A., Elagaty A. et al. Cerebral protective effect of magnesium during CABG assessed by cerebral oximetry and cognitive P300 visual evoked potentials // *World J. Med Sci*. — 2013. — Vol. 8. — P. 339—344.
7. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 439—445.
8. McKee J. A., Brewer R. P., Macy G. E. et al. Analysis of the brain bioavailability of peripherally administered magnesium sulfate: A study in humans with acute brain injury undergoing prolonged induced hypermagnesemia // *Crit. Care Med*. — 2005. — Vol. 33(3). — P. 661—666.
9. Moretti A., Ferrari F., Villa R. F. Neuroprotection for ischaemic stroke: Current status and challenges // *Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 146. — P. 23—34.
10. Mousavi S. A., Ziaei J., Saadatnia M. Magnesium sulfate in acute stroke: A randomized double-blind clinical trial // *J. Res. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 9(4). — P. 158—161. <http://journals.mui.ac.ir/jrms/article/view/908>.
11. Muir K. W. Magnesium for neuroprotection in ischaemic stroke: rationale for use and evidence of effectiveness // *CNS Drugs*. — 2001. — Vol. 15. — P. 921—930.
12. Muir K. W., Lees K. R., Ford I., Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 439—445.
13. Romani A. M. Cellular magnesium homeostasis // *Arch Biochem Biophys*. — 2011. — Vol. 512. — P. 1. — 23. [http://www.darujps.com/sfx\\_links?ui=2008-2231-20-74&bi= B3](http://www.darujps.com/sfx_links?ui=2008-2231-20-74&bi= B3)
14. Saver J. L. Improving reperfusion therapy for acute ischaemic stroke // *J. Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 9(1). — P. 333—343.
15. Saver J. L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S. and Investigators F-MPT. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35(5). — P. e106-e108.
16. Saver J. L., Starkman S. Magnesium in clinical stroke // Vink R and Nechifor M, (eds.). *Magnesium in the Central Nervous System*. The University of Adelaide: The University of Adelaide Press, 2011. — P. 205—216.
17. Saver J. L., Starkman S., Eckstein M. et al. Methodology of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial: part 1 — rationale and general methods // *Int. J. Stroke*. — 2014. — Vol. 9(2). — P. 215—219.
18. Saver J. L., Starkman S., Eckstein M. et al. Methodology of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial: part 2 — prehospital study methods // *Int. J. Stroke*. — 2014. — Vol. 9(2). — P. 220—225.
19. Saver J. L., Starkman S., Eckstein M. et al. for the FAST-MAG Investigators and Coordinators // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — P. 528—536. DOI: 10.1056/NEJMoa1408827
20. Van den Bergh W. Magnesium in subarachnoid hemorrhage // Vink R and Nechifor M, (eds.). *Magnesium in the Central Nervous System*. The University of Adelaide The University of Adelaide Press, 2011. — P. 193—204.
21. Vergouwen M. D. I. Magnesium sulfate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the end of the road or more trials? // *Crit. Care Med*. — 2011. — Vol. 15. — P. 140. doi:10.1186/cc10055
22. Wong G. K. C., Boet R., Poon W. S. et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systemic review and meta-analysis // *Crit. Care Med*. — 2011. — Vol. 15. — R52.

Л. І. СОКОЛОВА, Т. А. ДОВБОНОС, В. Ю. ШАНДЮК  
 Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

## Использование сульфата магния при ишемическом инсульте

**Цель** — исследовать динамику восстановления неврологических функций в течение раннего трехмесячного периода ишемического инсульта при использовании разных доз сульфата магния в острейший (первые 5—7 сут) период.

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование были включены пациенты в острый период ишемического инсульта, которым назначали Кормагнезин по 10—20 мл (4 г) (30 больных, основная группа) или 25% раствор сульфата магния по 5 мл (20 больных, группа сравнения) внутривенно один раз в сутки в течение 5 дней. Период наблюдения — 90 дней. Пациентам проводили клинико-неврологическое исследование с использованием шкалы ком Глазго, шкалы NIHSS, индекса Бартел, осмотр глазного дна, компьютерную томографию головного мозга, транскраниальную доплерографию.

**Результаты.** На 5-е сутки инсульта уровень сознания в среднем повысился на 3,5 бала ( $p < 0,05$ ) на фоне лечения Кормагнезином и на 0,4 бала — при использовании традиционной терапии ( $p > 0,05$ ). У 47,6% пациентов основной группы максимальное повышение уровня сознания наблюдали на протяжении 2—3-х суток лечения. Отмечена положительная тенденция относительно уменьшения неврологического дефицита на фоне достоверного улучшения показателей гемодинамики. В конце наблюдения полное восстановление неврологических функций или минимальное ограничение выявлено у 21 (70%) пациента основной группы и у 7 (35%) — группы сравнения.

**Выводы.** Использование Кормагнезина в острейший период ишемического инсульта способствует более быстрому восстановлению сознания, улучшению показателей церебральной гемодинамики и функционального исхода по сравнению с традиционной терапией. Введение Кормагнезина в исследованной дозе ассоциируется с удовлетворительным профилем безопасности и переносимости.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, сульфат магния, нейропротекторная терапия.

L. I. SOKOLOVA, T. A. DOVBONOS, V. Yu. SHANDJUK  
 O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Magnesium sulfate application in ischemic stroke

**Objective** — to study the dynamics of neurological functions restoration during the early 3 months period of IS with the application Magnesium sulfate different dosages in the acute critical period (first 5—7 days).

**Methods and subjects.** Patients in acute period of IS were under the examination. They were administered Cormagnesine 10—20 ml (4 g) (30 patients of the control group) and 25% solution of magnesium sulfate 5 mg (20 patients comparing group) intravenous per day during 5 days. The period of observation was 90 days. Patients underwent clinical and neurological examination with the application of Glasgow scale, NIHSS, Bartel index, eye fundus examination, cerebral tomography, transcranial dopplerography.

**Results.** The consciousness level elevated for 3.5 points ( $p < 0.05$ ) on the 5<sup>th</sup> day against the background of Cormagnesin application and for 4.0 points with the traditional therapy ( $p < 0.05$ ). 47.6% patients of the control group demonstrated the highest consciousness level during 2<sup>nd</sup>—3<sup>rd</sup> days. The positive dynamic was observed in relation to neurological deficiency against the background of evidenced improvement of hemodynamic data. At the of the examination complete recovery of neurological functions or minimal limitation was determined in 21 (70%) control group patients and in 7 (35%) comparing group.

**Conclusions.** Cormagnesine administration in an acute IS period contributes to fast consciousness recovery, improvement of cerebral hemodynamic data and functional outcome in comparing with the traditional therapy. Cormagnesine application in suggested dosage is associated with satisfactory safety and tolerance profile.

**Key words:** ischemic stroke, magnesium sulfate, neuroprotective therapy. □



T. A. DOVBONOS

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Tuberculosis meningitis in HIV positive patient. A case report and literature review

Tuberculosis of central nervous system (CNS) is one of the most devastating forms of micobacterial infection with high mortality. Basal meningitis accounts for about 70% of CNS tuberculosis and about 1/3 of cases have atypical manifestations. The risk of acquiring neurotuberculosis in HIV patients is 10 times higher than in non-HIV individuals and its related mortality exceeds 50%. In the article the case of tuberculosis meningitis in HIV positive patient with hyperkinetic hemiballism manifestation is presented. We reviewed literature on pathogenesis of motor disorders, update diagnostic criteria and treatment approaches of the co-infection.

**Key words:** tuberculosis meningitis, hemiballism, HIV-infection.

Involvement of the central nervous system (CNS) is known as the most devastating manifestation of tuberculosis (TB) with high mortality [3, 5, 22, 26]. Neurotuberculosis usually caused by reactivation of latent infection has been reported in approximately 5—15% of all extrapulmonary TB cases. While TB meningitis is the most common form of childhood and accounts for about 70% of CNS tuberculosis, tuberculomas and spinal tuberculosis are invariably an adult manifestation [9, 10].

Patients with TB meningitis develop typical meningeal symptoms including headache, fever, and stiff neck, although these signs may be absent in the early stages. The duration of symptoms before presentation ranges from several days to several months. Cranial nerve impairment (most commonly III, VI, and VII), hemiparesis, paraparesis, and seizures are common and should raise the possibility of neurotuberculosis. About 1/3 of TB meningitis patients had different atypical manifestations [4, 9].

A diagnosis of suspicious TB of CNS should trigger a search for concomitant pulmonary disease, which has implications for infectivity. An extraneural focus of tuberculosis should be sought clinically and radiologi-

cally as it may indicate safer and more accessible sites for diagnostic samplings. Chest X-ray is suggestive of active or previous pulmonary TB in approximately 50% of cases. Cerebrospinal fluid (CSF) should be sent for routine analyses (cell counts and differential, protein level, glucose level) and microbiologic tests for bacteria, fungi, and micobacterii tuberculosis. Pleocytosis with lymphocytic predominance, high protein levels, and low glucose levels are the hallmark findings in the CSF of patients with TB meningitis. [5]. Treatment of neurotuberculosis is generally with standard quadruple therapy for 9—12 months. Knowledge of the penetration across the blood-brain barrier of the various antituberculosis agents used in central nervous system TB treatment is important. All patients with TB meningitis may receive adjunctive corticosteroids at presentation regardless of disease severity even for those with HIV infection. Early ventriculo-peritoneal shunting should be considered in those with hydrocephalus failing medical management [3, 10, 25, 26].

Diagnosis of TB meningitis is considered definitive, if *M. tuberculosis* is found in CSF by CSF smearing and culture or TB-PCR. According to the definition of suspicious TB meningitis, the characteristics of tuberculous CSF should be found (white blood cells

© T. A. Довбонос, 2015

>  $10 \cdot 10^6$ /L [mainly lymphocytes]; protein > 40 mg/dL; reduced ratio of CSF glucose to serum glucose [ $< 0.6$  mg/dL or  $< 60$  mg/dL]), and at least one of following findings was present: (1) hematogenous disseminated pulmonary tuberculosis: tubercle bacillus was separated from other tissues except for CSF, or active pulmonary tuberculosis was present; (2) Imaging findings: cerebral CT or MRI showed characteristics of TB meningitis; (3) history of past illness: tuberculosis infection or exposure to TB; (4) Diagnostic therapy: symptoms improved significantly after anti-TB therapy [9, 16].

The severity of TB meningitis may be determined according to the TB meningitis grading system: grade I equivalent to Glasgow Coma Scale (GCS) 15, indicating no focal nervous system signs; grade II equivalent to GCS 15, accompanied by nervous dysfunction, or GCS 11–14; grade III equivalent to GCS  $\leq 10$  [1, 9]. H. Kaur et al. showed with multivariate regression analysis that mortality was the highest in confirmed cases of the stage III TB meningitis [11].

TB meningitis is seen increasingly in patients with immunosuppression or HIV [7, 17]. The risk of acquiring neurotuberculosis in HIV patients is 10 times higher than in non-HIV individuals and its related mortality exceeds 50%. From this view, an HIV test is recommended with any TB diagnosis. Both multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis can spread rapidly among an immunocompromised population, with resulting high mortality rates. Movement disorders could be a neurological complication of acquired immune deficiency syndrome and sometimes represent the initial manifestation of HIV infection. Patients with HIV and movement disorders usually present with clinical features such as peripheral neuropathy, seizures, myelopathy and dementia. Other movement disorders diagnosed in HIV positive patients include torsional dystonia, hemiballism, chorea, myoclonus, tics, paroxysmal dyskinesias and Parkinsonism [2, 19]. Some motor dysfunctions seen in the setting of global cognitive and behavioral abnormalities has been termed the AIDS dementia complex, but approximately 50% of those individuals dying from HAD will have HIV encephalitis [24].

According to some scientists antiretroviral therapy and antituberculosis treatment in HIV positive patients should be initiated at the same time, regardless of CD4 cell counts [7, 13]. Some other current guidelines recommend starting antiretroviral treatment within a few weeks of antituberculosis therapy for patients with CD4 cell counts  $< 350$  cells/ $\mu$ L. Challenges include pill burden and patient compliance, drug interactions, overlapping toxic effects, and immune reconstitution syndrome. So important questions about the drug regimens and timing of antiretroviral therapy remain and ongoing trials may answer many of these unresolved questions [23].

T. Raut et al. reported that hydrocephalus occurred in approximately two-third of patients with tubercu-

lous meningitis and had an unfavorable impact on the prognosis [18]. Other predictors of unfavorable outcome include age  $> 40$  years, past history of tuberculosis, presence of basal exudates, change in consciousness, and focal neurological signs [9, 13].

### A case report

We present a case of a 67-year-old female patient with arterial hypertension who was brought to the emergency room due to abnormal posture of her right arm and memory disorders. The duration of symptoms was several days before presentation, but general weakness and loss of weight were mentioned earlier. There was history of past tuberculosis illness in childhood. Family medical history was unremarkable. In neurological status mild intelligence reduction with somewhat disorientation to time and place, ataxia and hemiballism in right upper limb with hypotonia in it were found out. The involuntary arrhythmic movements of a forcible, rapid, jerky type and of a wide range and a flinging nature most commonly involved the proximal parts of the right arm. There were no headache, stiff neck and other typical symptoms of meningitis as well as signs of cranial nerves involvement. Muscle strength and sensation were preserved.

Essential clinical investigations as well as urgent cranial CT and chest X-ray were required. Cerebral CT scan revealed multiple hypodense lesions mostly subcortically in both hemispheres (Fig. 1).

A chest X-ray revealed the signs of upper lobular left-side pneumonia. Chest CT was also done in search of lung lesions suspicious of TB and disseminated pulmonary lesions were seen (Fig. 2).

The patient had CSF taken, and the following tests performed: total cell count, cytological classification, detection of glucose, proteins. The patient had increased CSF pressure, total count — 21 cells (80% lymphocytes), normal protein level (0.33 g/L) and reductions in glucose (1.3 mmol/L). Ziehl-Neelsen stain, and polymerase chain reaction for *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* were negative. Culture results for tuberculosis were not yet available. The patient was also found HIV positive (Alene, Profitest).

Diagnosis of TB meningitis was presumed as the patient had clinical, biochemical and radiological features of suspicious TB. Antimycobacterial treatment with isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, and pyrazinamide was started with adjunctive dexamethasone administration. However, the patient remained neurologically severely impaired and after 10 days she died. Pathomorphologically miliary lung tuberculosis and TB meningitis were verified.

So the case of severe disseminated infection with central nervous system involvement due to a mycobacterium described here occurred in a profoundly immunosuppressed patient and hemiballism was associated with a lesion in the subcortical region. Hy-

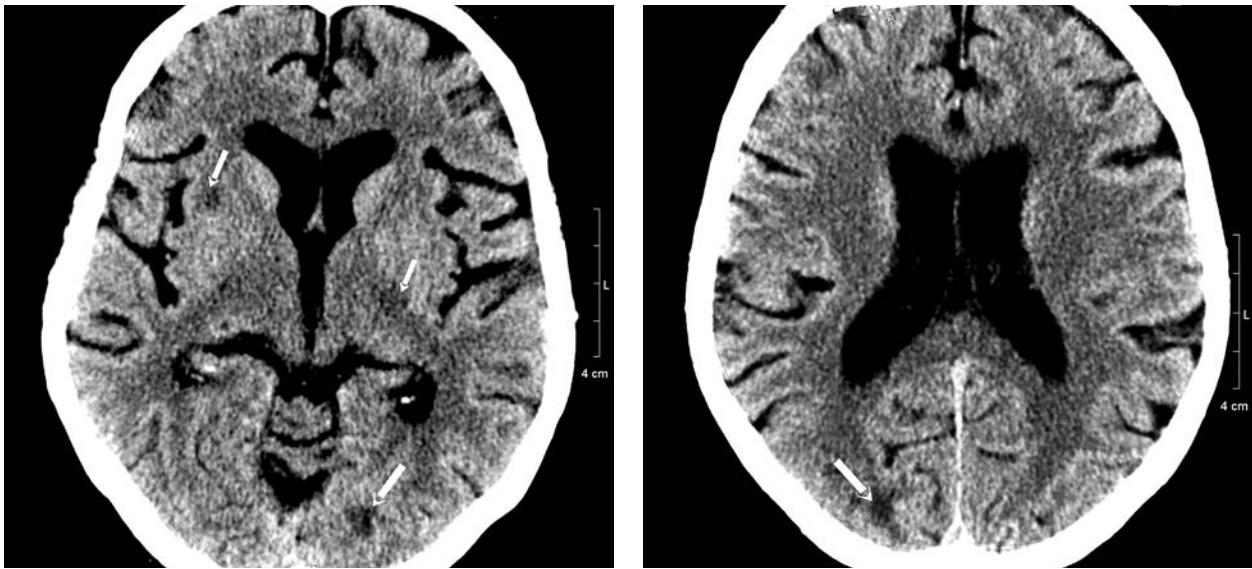


Fig. 1. Cerebral CT scan with bilateral subcortical hypodense lesions (arrows)

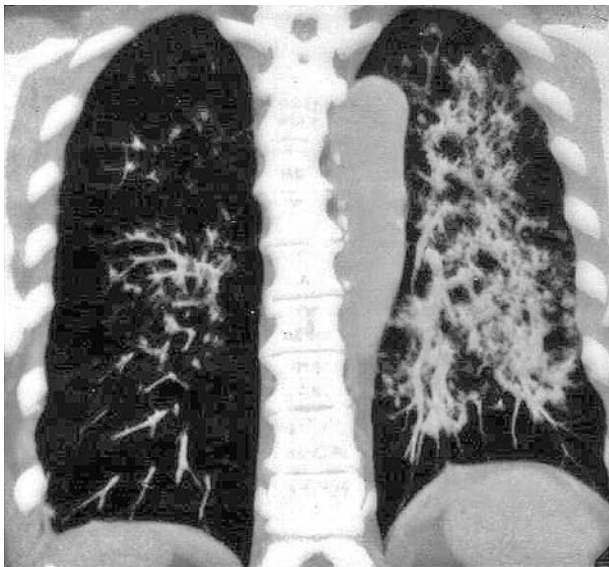


Fig. 2. Disseminated pulmonary tuberculosis on chest CT

podensive subcortical lesions could be signs of encephalopathy of TB and/or AIDS genesis. The direct infection of the basal ganglia by *M. tuberculosis* and HIV is also suspected.

The precise mechanisms of these disorders aren't investigated well, but there is substantial evidence from neuroradiologic and pathological studies supporting dysfunction of the basal ganglia. Positron emission tomography studies have shown relative hypermetabolism in the basal ganglia and thalamus in the early stages of HIV dementia, with global cerebral hypometabolism noted in more advanced stages [20]. Approximately 50% of patients with HAD demonstrate a microglial nodule encephalitis with multinucleated giant cells, with prominent involvement of the putamen and caudate nuclei. Opportunistic diseases in HIV may also demonstrate a predilection for

the basal ganglia. In patients with AIDS, hemichorea-hemiballism is the most frequently associated with *Toxoplasma* abscesses [19, 27].

In 1986 the HIV patient with hemichorea-hemiballism was presented [14], and in a year three other cases were described [15]. Since then, a growing number of patients with HIV-related ballism have been reported. The hyperkineses typically were only one body side with acute or subacute clinical onset as a result of multiple cerebral lesions (rather than a single one). The cerebral structures more commonly affected are the subthalamic nucleus, thalamus, head of the caudate, putamen, globus pallidus, mid-brain and internal capsule. Ballism or chorea were shown to be convincingly associated with subthalamic nucleus damage or its efferent pathways, which removes excitation of the globus pallidus, thus disinhibiting the ventrolateral and ventroanterior thalamic nuclei receiving pallidal projections [12]. Potential neurotoxins include HIV proteins (gp120, tat) and substances produced by macrophages (glutamate, cytokines, nitric oxide, quinolinic acid).

On the other hand hyperkineses were presented in HIV negative patients with neurotuberculosis [6]. A rarer form of CNS TB, tuberculous (allergic) encephalopathy, as a result of delayed hypersensitivity reaction towards tuberculoprotein was described in vulnerable populations with a preceding or concurrent tuberculous infection. Some authors suspect microglial-oligodendrocyte interactions to be worth further studies to broaden the understanding of initiating and attenuating the CNS immune responses [21]. It is known that *M. tuberculosis* activate monocytes release factors into the local microenvironment that rapidly stimulate microglia to produce matrix metalloproteinase (MMP-1 and MMP-3) and induce tissue damage through degradation of various matrix-associated proteins. Microglia are known to demonstrate cytotoxic behav-

ior towards oligodendrocytes via a NO-dependent mechanism requiring membrane-bound tumor necrosis factor- $\alpha$  and a local spike in extracellular glutamate and excitotoxic cellular death [8].

### Conclusions

Although the onset of TB meningitis in HIV positive patient is insidious and as a rule it has non-specific manifestations, resulting in diagnostic difficulties, hemibalism may be a variant of the clinical symptoms. Data of brain CT may be not enough to

prove CNS involvement so very patient with suspicious TB meningitis should be evaluated by imaging with contrast enhanced CT or MRI. HIV test is preferable with any TB diagnosis. Chest CT is recommended for patients with suspicious TB meningitis because concomitant hematogenous disseminated tuberculosis may be undiagnosed by routine chest X-ray. Further researches into the epidemiology, immune mechanisms, diagnosis, treatment, and prevention of TB meningitis in HIV positive persons are urgently needed.

### References

- Byrd T., Zinser P. Tuberculosis meningitis // *Curr. Treat. Options. Neurol.* — 2001. — Vol. 3. — P. 427—432.
- Carroll E., Sanchez-Ramos J. Hyperkinetic movement disorders associated with HIV and other viral infections // *Handb. Clin. Neurol.* — 2011. — Vol. 100. — P. 323—334.
- Cherian A., Thomas S.V. Central nervous system tuberculosis // *Afr. Health. Sci.* — 2011. — Vol. 11, N 1. — P. 116—127.
- Chin J. H. Tuberculous meningitis. Diagnostic and therapeutic challenges // *Neurol. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 4, N 3. — P. 199—205. doi: 10.1212/CPJ.000000000000023.
- Chou P.S., Liu C. K., Lin R. T. et al. Central nervous system tuberculosis: a forgotten diagnosis // *Neurologist.* — 2012. — Vol. 18(4). — P. 219—222. doi: 10.1097/NRL.0b013e3182610347.
- Delaporte P., Salama J., Amarenco P. Subthalamic tuberculoma disclosed by hemibalism. Efficacy of antituberculous treatment // *Ann. Med. Interne (Paris).* — 1983. — Vol. 134, N 8. — P. 728—731.
- Garg R. K., Sinha M. K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus // *J. Neurol.* — 2011. — Vol. 258(1). — P. 3—13. doi: 10.1007/s00415-010-5744-8.
- Green J. A., Rand L., Moores R. et al. In an in vitro model of human tuberculosis, monocyte-microglial networks regulate matrix metalloproteinase-1 and -3 gene expression and secretion via a p38 mitogen activated protein kinase-dependent pathway // *J. Neuroinflammation.* — 2013. — Vol. 10. — P. 107. doi: 10.1186/1742-2094-10-107.
- Gu J., Xiao H., Wu F. et al. Prognostic factors of tuberculous meningitis: a single-center study // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 8, N 3. — P. 4487—4493.
- Houston A., Macallan D. C. Extrapulmonary tuberculosis // *Medicine.* — Vol. 42. — P. 18—22.
- Kaur H., Sharma K., Modi M. et al. Prospective analysis of 55 cases of tuberculosis meningitis (TBM) in North India // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* — 2015. — Vol. 9, N 1. — DC15—DC19. doi: 10.7860/JCDR/2015/11456.5454
- Lee M. S., Marsden C. D. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region // *Mov. Disord.* — 1994. — Vol. 9, N 5. — P. 493—507.
- Luma H. N., Tchaleu B. C., Ngahane B. H. et al. Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in hiv-infected patients at the douala general hospital, cameroon: a cross sectional study // *AIDS Res Ther.* — 2013. — Vol. 10, N 1. — P. 16.
- Martinez-Martín P., Gonzalez L. J., Perea M. et al. Hyperkinetic syndrome as initial manifestation of AIDS // *Neurología.* — 1986. — Vol. 1, N 3. — P. 129—132.
- Nath A., Jankovic J., Pettigrew L. C. Movement disorders and AIDS. *Neurology.* — 1987. — Vol. 37. — P. 37—41.
- Panagariya A., Sureka R. K., Ralot T. et al. Clinicodiagnostic features of tuberculous meningitis and the role of CSF PCR in early diagnosis: a study from north-west India // *J. Indian. Med. Assoc.* — 2013. — Vol. 111. — P. 309—312.
- Pasco P.M. Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study // *BMC research notes.* — 2012. — Vol. 5. — P. 49. doi: 10.1186/1756-0500-5-49.
- Raut T., Garg R. K., Jain A. et al. Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis // *J. Infect.* — 2013. — Vol. 66. — P. 330—337.
- Roceanu A. M., Cristian I., Ionita M., Bajenaru O. Dystonia as presenting symptom of HIV encephalitis // *Romanian Journal of Neurology.* — 2012. — Vol. 11, No 1. — P. 49—50.
- Rottenberg D. A., Moller J. R., Strother S. C. et al. The metabolic pathology of the AIDS dementia complex // *Ann. Neurol.* — 1987. — Vol. 22. — P. 700—706.
- Spanos J. P., Hsu N. J., Jacobs M. Microglia are crucial regulators of neuro-immunity during central nervous system tuberculosis // *Front. Cell. Neurosci.* — 2015. — Vol. 9. — P. 182. doi: 10.3389/fncel.2015.00182.
- Suzuki Y. Tuberculosis infection in the nervous system // *Niho Rinsho.* — 2011. — Vol. 69, N 8. — P. 1422—1426.
- Swaminathan S., Padmapriyadarsini C., Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50, N 10. — P. 1377—1386. doi: 10.1086/652147.
- Tsea W., Cersosimo M. G., Graciesa J. — M et al. Movement disorders and AIDS: a review // *Parkinsonism and Related Disorders.* — Vol. 10. — 2004. — P. 323—334.
- Van der Harst J. J., Lijckx G. J. Treatment of central nervous system tuberculosis infections and neurological complications of tuberculosis treatment // *Curr. Pharm.* — 2011. — Vol. 17, N 27. — P. 2940—2947.
- Verma R., Bhandari A. Disseminated cerebral and spinal tuberculomas: rare cause of tripareisis // *BMJ Case Rep.* — 2013. — pii: bcr2013009481. doi: 10.1136/bcr-2013-009481.
- Zeller V., Nardi A. — L., Truffot-Pernot Ch. et al. Disseminated infection with a mycobacterium related to mycobacterium triplex with central nervous system involvement associated with AIDS // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41, N 6. — P. 2785—2787.

Т. А. ДОВБОНОС

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

## **Туберкульозний менингіт на тлі ВІЛ-інфекції. Опис клінічного випадку та огляд літератури**

Туберкульоз центральної нервової системи належить до найтяжчих форм мікобактеріальної інфекції за показниками летальності. Частка базального менингіту становить близько 70 % від усіх випадків туберкульозу нервової системи. В третині випадків він супроводжується появою атипової симптоматики. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів ризик захворюваності на нейротуберкульоз збільшується у 10 разів, а летальності — на 50 %. Описано випадок туберкульозного менингіту на тлі ВІЛ-інфекції, який маніфестував у вигляді гіперкінетичних порушень за типом гемібалізму. Наведено сучасні дані щодо патогенезу рухових порушень, діагностичних критеріїв і лікувальних підходів у разі зазначеної ко-інфекції.

**Ключові слова:** туберкульозний менингіт, гемібалізм, ВІЛ-інфекція.

Т. А. ДОВБОНОС

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

## **Туберкулезный менингит на фоне ВИЧ-инфекции. Описание клинического случая и обзор литературы**

Туберкулез центральной нервной системы относится к наиболее тяжелым формам микобактериальной инфекции по показателям летальности. Доля базального менингита составляет около 70 % от всех случаев туберкулеза нервной системы. В трети случаев он сопровождается появлением атипичной симптоматики. У ВИЧ-инфицированных пациентов риск заболеваемости нейротуберкулезом увеличивается в 10 раз, а летальности — на 50 %. Описан случай туберкулезного менингита на фоне ВИЧ-инфекции, который манифестировал в виде гиперкинетических нарушений по типу гемибализма. Приведены современные данные о патогенезе двигательных нарушений, диагностических критериях и лечебных подходах в случае упомянутой ко-инфекции.

**Ключевые слова:** туберкулезный менингит, гемибализм, ВИЧ-инфекция.

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково 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, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);

- 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 чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);

- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (див. останню сторінку в попередньому номері);

- 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. Простімо 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.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

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 та в лапках.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для 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».

**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.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

**ТАБЛИЦІ** слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

**ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ** будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

**ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ**, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або 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 (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.); 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 вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатинової систем крові хворих у різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compson J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.). **Просимо обмежувати кількість джерел 40 працями.**

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

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 не-  
виключну 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) шля-  
хом 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)