



Український нейрохірургічний журнал

2017 №2 (78)

Науково-практичний журнал (спеціалізоване видання для лікарів).
Заснований у квітні 1995 року. Виходить 4 рази на рік.
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №3823 від 18 листопада 1999 р.

Журнал входить до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть бути опубліковані результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (Наказ МОН України від 12.05.2015 № 528).

Імпакт-фактор РІНЦ (2015): 0,099.
Index Copernicus Value (2015): 64,59.

Всі рукописи, що надходять до редакції, обов'язково рецензуються.

Видавець

Українська Асоціація Нейрохірургів

Адреса видавця та редакції:

04050, Київ-50, вул.Платона Майбороди, 32

Тел. +380 44 483-91-98

Факс +380 44 483-95-73

E-mail: unj.office@gmail.com

http://theunj.org

Зав. редакцією,

підготовка до друку і web-версія

Никифорова А.М.

Підписано до друку

з оригінал-макета 29.05.17.

Формат 60×84^{1/8}. Папір офсетний №1

Замовлення № 17-027.

Наклад 300 прим.

Надруковано в друкарні

ТОВ «Задруга»

04080, м.Київ, вул. Кирилівська, 86

тел. +380 44 239-19-85

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи

ДК № 2000 від 03.11.04

Усі права стосовно опублікованих статей належать їх авторам.

Розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, можливе лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за достовірність інформації, що міститься в друкованих матеріалах, несуть автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Український нейрохірургічний журнал, 2017

© Українська Асоціація Нейрохірургів, 2017

Засновники

Національна академія медичних наук України
Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П.Ромоданова НАМН України
Українська Асоціація Нейрохірургів

Редакційна колегія

Головний редактор Зозуля Ю.П. (Київ)

Заступник головного редактора Білошицький В.В. (Київ)

Вербова Л.М. (Київ), Зорін М.О. (Дніпропетровськ), Лісяний М.І. (Київ), Малишева Т.А. (Київ), Педаченко Є.Г. (Київ), Поліщук М.Є. (Київ), П'ятикоп В.О. (Харків), Розуменко В.Д. (Київ), Чеботарьова Л.Л. (Київ)

Редакційна рада

Возняк О.М. (Київ), Главацький О.Я. (Київ), Гук А.П. (Київ), Каджая М.В. (Київ), Кардаш А.М. (Донецьк), Касьянов В.О. (Сімферополь), Kato Yoko (Тоуоакі, Аічі, Япон), Кеворков Г.А. (Київ), Коновалов А.Н. (Москва, Россія), Короткоручко А.О. (Київ), Потапов О.І. (Івано-Франківськ), Посохов М.Ф. (Харків), Руденко В.А. (Київ), Samii Majid (Hannover, Germany), Семенова В.М. (Київ), Слинько Є.І. (Київ), Смейнович А.Ф. (Мінськ, Беларусь), Смоланка В.І. (Ужгород), Сон А.С. (Одеса), Сташкевич А.Т. (Київ), Ткач А.І. (Київ), Третьяк І.Б. (Київ), Усатов С.А. (Луганськ), Хижняк М.В. (Київ), Чепкій Л.П. (Київ), Чувашова О.Ю. (Київ), Шевага В.М. (Львів), Яковенко І.В. (Санкт-Петербург, Россія), Яковенко Л.М. (Київ)

Оригінал-макет журналу затверджений і рекомендований до друку та поширення через Інтернет на спільному засіданні Редакційної колегії «Українського нейрохірургічного журналу» та вченої ради Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України (протокол № 14 від 26.05.17).

Перша сторінка обкладинки:

Рисунки до статті Халикулова Э.Ш., Джуманова К.Н., Джураева Э.Ш.

“Острая нетравматическая субдуральная интракраниальная гематома: редкое осложнение чрескожной вертебропластики” (с.57-60).

Українська Асоціація Нейрохірургів, Київ, 2017

ISSN 2412-8791 (Online)
ISSN 1810-3154 (Print)



Ukrainian Neurosurgical Journal

2017 №2 (78)

Is a scholarly Open Access journal.
Founded in April 1995. Quarterly.
State Registration Certificate KV №3823 dated 18 November 1999.

Journal is included in the Scientific Journal of Ukraine List, which can be published results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences (ScD) and Candidate of Sciences (PhD) (Ministry of Education and Science of Ukraine Order No 258 dated 12 May 2015).

Impact factor Russian Science Citation Index (2015): 0,099.
Index Copernicus Value (2015): 64,59.

Journal publishes peer-reviewed works.

Publisher

Ukrainian Association of Neurosurgeons

Contact

vul. Platona Mayborody 32, Kyiv, Ukraine, 04050

Тел. +380 44 483-91-98

Факс +380 44 483-95-73

E-mail: unj.office@gmail.com

http://theunj.org

Managing Editor,

Prepress and Web-version

Anna Nikiforova

The journal went to press 29 May 2017.

Format 60 × 84¹/₈. Offset Paper №1

Order № 17-027.

Circulation 300 copies.

Printed in printing house

LLC "Zadruga"

vul. Kyrylivska, 86, Kyiv, Ukraine, 04080

Tel. +380 44 239-19-85

State Registration Certificate of Publisher

DK No 2000 date 03 November 2004

All rights relating to published articles belong to their authors.

Reproduction in any manner of material published in this publication is possible only with the permission form.

The responsibility for the accuracy of the information contained in the printed materials are authors.

The contents of promotional materials is an advertiser.

© *Ukrainian Neurosurgical Journal, 2017*

© *Ukrainian Association of Neurosurgeons, 2017*

Founders

National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Romodanov Neurosurgery Institute

Ukrainian Association of Neurosurgeons

Editorial Board

Editor-in-Chief Yuriy Zozulya, Kyiv, Ukraine

Deputy Editor-in-Chief Vadym Biloshytsky, Kyiv, Ukraine

Lyudmyla Verbova, Kyiv, Ukraine; Mykola Zorin, Dnipro, Ukraine; Mykola Lisianyi, Kyiv, Ukraine; Tetyana Malysheva, Kyiv, Ukraine; Eugene Pedachenko, Kyiv, Ukraine; Mykola Polishchuk, Kyiv, Ukraine; Volodymyr Pyatikop, Kharkiv, Ukraine; Volodymyr Rozumenko, Kyiv, Ukraine; Lidia Chebotarivna, Kyiv, Ukraine

Editorial Advisory Board

Oleksandr Voznyak, Kyiv, Ukraine; Oleksandr Glavatskyi, Kyiv, Ukraine; Andriy Huk, Kyiv, Ukraine; Mykola Kadzhaya, Kyiv, Ukraine; Anatoliy Kardash, Donetsk, Ukraine; Valeriy Kasyanov, Simferopol, Crimea; Yoko Kato, Toyooka, Japan; Georgiy Kevorkov, Kyiv, Ukraine; Aleksandr Konovalov, Moscow, Russia; Anatoliy Korotkoruchko, Kyiv, Ukraine; Oleksandr Potapov, Ivano-Frankivsk, Ukraine; Mykola Posokhov, Kharkiv, Ukraine; Valentyna Rudenko, Kyiv, Ukraine; Majid Samii, Hannover, Germany; Vira Semenova, Kyiv, Ukraine; Eugene Slynko, Kyiv, Ukraine; Arnold Smeyanovich, Minsk, Belarus; Volodymyr Smolanka, Uzhgorod, Ukraine; Anatoliy Son, Odesa, Ukraine; Anatoliy Stashkevych, Kyiv, Ukraine; Anatoliy Tkach, Kyiv, Ukraine; Ihor Tretyak, Kyiv, Ukraine; Sergiy Usatov, Luhansk, Ukraine; Mykhaylo Khyzhnyak, Kyiv, Ukraine; Leonard Chepkiy, Kyiv, Ukraine; Olga Chuvashova, Kyiv, Ukraine; Volodymyr Shevaga, Lviv, Ukraine; Igor Yakovenko, St. Petersburg, Russia; Leonid Yakovenko, Kyiv, Ukraine

The original layout of the journal approved and recommended for publication and distribution via the Internet at a joint meeting of the Editorial Board of Ukrainian Neurosurgical Journal and the Academic Council of the Romodanov Neurosurgery Institute (meeting minutes number 14 date 26 May 2017)

Front cover:

Figures from the article "Acute nontraumatic subdural intracranial hematoma: rare complication of percutaneous vertebroplasty" by Elbek S. Halikulov, Kamaliddin N. Jumanov, Eduard S. Juraev (p. 57-60).

Ukrainian Association of Neurosurgeons, Kyiv, 2017

Зміст

Оглядова стаття

Дзенис Ю.Л., Стиранс К.Ю.

Внутрижелудочковые кровоизлияния и их лечение методом фибринолиза: обзор литературы..... 5-10

Оригінальна стаття

Медведев В.В.

Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку 11-21

Обливач А.А.

Методи профілактики та лікування підпапневротичного скупчення спинномозкової рідини у ранньому післяопераційному періоді в хірургії менінгіом основи черепа 22-26

Пічкур Л.Д., Семенова В.М., Вербовська С.А., Олексенко Н.П., Акінола С.Т.

Особливості перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту після трансплантації стовбурових клітин..... 27-33

Полищук Н.Е., Мехрзи М.К., Смоланка А.В.

Ближайшие результаты хирургического лечения новообразований боковых желудочков мозга у детей и взрослых..... 34-38

Пятикоп В.А., Масалитин И.Н.

Сравнительная оценка клинических особенностей тяжелой черепно-мозговой травмы при благоприятном и фатальном исходе 39-43

Цимбалюк В.І., Молотковець В.Ю., Медведев В.В., Лузан Б.М., Турук Л.С., Татарчук М.М., Драгунцова Н.Г.

Електронейроміографічні кореляти відновлення функції сідничого нерва після його пересічення та зварного епіневрального з'єднання в експерименті 44-49

Кобилецький О.Я., Бельська Л.М., Шевага В.М., Білошицький В.В.

Можливості визначення вмісту білка S100B у сироватці крові в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми 50-56

Спостереження з практики

Халикулов Э.Ш., Джуманов К.Н., Джураев Э.Ш.

Острая нетравматическая субдуральная интракраниальная гематома: редкое осложнение чрескожной вертебропластики 57-60

Пам'ятаємо

Жданова В.М.

До 90-річчя з дня народження професора Пелеха Л.Є. 61-62

Некролог

Світлої пам'яті Ірини Наумівни Бойченко 63-64

Contents

Review article

Yuris L. Dzenis, Karlis Y. Stirans

Intraventricular hemorrhage and its fibrinolytic treatment: literature review 5-10

Original article

Volodymyr V. Medvediev

The influence of neurotransplantation with different allogenic tissues on the course of the spasticity and chronic pain syndrome after experimental spinal cord injury 11-21

Andrii A. Oblyvach

Methods for prophylaxis and treatment of subcutaneous cerebrospinal fluid accumulation in the early postoperative period after surgery of skull base meningiomas 22-26

Leonid D. Pichkur, Vira M. Semenova, Svitlana A. Verbovska, Natalia P. Oleksenko, Samuel T. Akinola

The features of experimental allergic encephalomyelitis after stem cells transplantation 27-33

Mykola Y. Polishchuk, Mohamed K. Mehrzi, Andriy V. Smolanka

Immediate surgical treatment results for lateral ventricle neoplasms of the brain in children and adults... 34-38

Vladimir A. Piatikop, Igor N. Masalitin

Comparative assessment of clinical peculiarities of severe cerebrocranial trauma in benign and mortal outcome 39-43

Vitaliy I. Tsymbaliuk, Vitaliy Y. Molotkovets, Volodymyr V. Medvediev, Borys M. Luzan, Lesia S. Turuk, Mykhaylo M. Tatarchuk, Natalya G. Draguntsova

Electroneuromyographic correlates of sciatic nerve function restoration after its resection and welded epineural coaptation in the experiment 44-49

Oleg Y. Kobyletsky, Lyudmyla M. Bielska, Volodymyr M. Shevaha, Vadym V. Biloshytsky

Potentialities of evaluation of serum level of S100B for predicting the consequences of severe traumatic brain injury 50-56

Case Report

Elbek S. Halikulov, Kamaliddin N. Jumanov, Eduard S. Juraev

Acute nontraumatic subdural intracranial hematoma: rare complication of percutaneous vertebroplasty .. 57-60

Remember

Valentyna M. Zhdanova

To the 90th anniversary of Professor Leonid E. Pelech 61-62

Obituary

Blessed memory of Iryna Naumivna Boychenko 63-64

Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

УДК 616.831-005.1:612.115

Внутрижелудочковые кровоизлияния и их лечение методом фибринолиза: обзор литературы

Дзенис Ю.Л.¹, Стиранс К.Ю.²

¹ Нейрохирургическая клиника, Университетская клиническая больница имени Паула Страдыня, Рига, Латвия

² Медицинский факультет, Латвийский Университет, Рига, Латвия

Поступила в редакцию 17.01.17.
Принята к публикации 05.05.17.

Адрес для переписки:

Дзенис Юрис Леонардович,
Нейрохирургическая клиника,
Университетская клиническая
больница имени Паула Страдыня,
ул. Пилсоню, 13, Рига, Латвия, LV-1002, e-mail: jurisdzenis16@gmail.com

Обзор посвящен внутрижелудочковым кровоизлияниям (ВЖК) и их лечению методом локального внутрижелудочкового фибринолиза (ВЖФ). Представлена оценка различных факторов, характеризующих ВЖК: этиологии, классификации, диагностики неврологических симптомов, количественной и качественной оценки, места прорыва (поступления) крови в систему желудочков при вторичных ВЖК.

Отражены основные вопросы локального ВЖФ: показания, техника выполнения наружного вентрикулярного дренирования (НВД), способ введения фибринолитика через дренажный катетер и интратекально, дозы основных фибринолитиков (урокиназы, тканевого активатора плазминогена).

Приведены результаты применения метода ВЖФ: летальность, основные осложнения (повторные кровоизлияния, вентрикулит, шунтозависимость и пр.), функциональный исход. Обзор завершается общим заключением по ВЖК и их лечению методом локального ВЖФ.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния; фибринолитики; внутрижелудочковый фибринолиз; окклюзионная гидроцефалия; наружный вентрикулярный дренаж.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):5-10.

Intraventricular hemorrhage and its fibrinolytic treatment: literature review

Yuris L. Dzenis¹, Karlis Y. Stirans²

¹ Neurosurgical Clinic, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

² Medical Faculty, Latvian University, Riga, Latvia

Received, January 17, 2017.
Accepted, May 5, 2017.

Address for correspondence:

Yuris Dzenis, Neurosurgical Clinic,
Pauls Stradins University Clinical
Hospital, 13 Pilsonu St., Riga, Latvia,
LV-1002, e-mail: jurisdzenis16@gmail.com

The review is dedicated to intraventricular hemorrhage (IVH) and its treatment with topical intraventricular fibrinolysis (IVF). We evaluated many clinical factors typical for IVH: etiology, classifications, symptoms, diagnostics, qualitative and quantitative results and in case of re-bleeding the breakdown site where blood enters ventricular system.

The paper considers main elements of IVF evaluated, namely indications, external ventricular drain (EVD) techniques, fibrinolytic administration through the drainage catheter vs intratecali, fibrinolytic dosage used (urokinase, tissue plasminogen activator).

The paper describes the results following IVH: mortality, main complications (re-bleeding, ventriculitis, shunt-dependence ect) and functional outcome. This article reviews the general points associated with IVH and its treatment with topical IVF.

Keywords: intraventricular hemorrhage; fibrinolytics; intraventricular fibrinolysis; occlusive hydrocephalus; external ventricular drainage.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):5-10.

Внутрішньошлуночкові крововиливи і їх лікування методом фібринолізу: огляд літератури

Дзенис Ю.Л.¹, Стиранс К.Ю.²

¹ Нейрохірургічна клініка, Університетська клінічна лікарня імені Паула Страдыня, Рига, Латвія
² Медичний факультет, Латвійський Університет, Рига, Латвія

Надійшла до редакції 17.01.17.
Прийнята до публікації 05.05.17.

Адреса для листування:

Дзенис Юріс Леонардович,
Нейрохірургічна клініка,
Університетська клінічна лікарня
імені Паула Страдыня, вул. Пилсоню,
13, Рига, Латвія, LV-1002, e-mail:
jurisdzenis16@gmail.com

Огляд присвячений внутрішньошлуночковим крововиливам (ВШК) та їх лікуванню методом локального внутрішньошлуночкового фібринолізу (ВШФ). Представлена оцінка різних факторів, що характеризують ВШК: етіології, класифікації, діагностики неврологічних симптомів, кількісної та якісної оцінки ВШК, місця прориву (надходження) крові в систему шлуночків при вторинних ВШК.

Відображені основні питання локального ВШФ: показання, техніка виконання зовнішнього вентрикулярного дренивання (ЗВД), спосіб введення фібринолітика через дренажний катетер і інтратекально, дози основних фібринолітиків (урокинази, тканинного активатора плазміногену).

Наведені результати застосування методу ВШФ: летальність, основні ускладнення (повторні крововиливи, вентрикуліт, шунтозалежність тощо), функціональний результат. Огляд завершується загальним висновком щодо ВШК та їх лікування методом локального ВШФ.

Ключові слова: внутрішньошлуночкові крововиливи; фібринолітики; внутрішньошлуночковий фібриноліз; оклюзійна гідроцефалія; зовнішній вентрикулярний дренаж.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):5-10.

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) характеризуется тяжелым клиническим течением и высокой (до 50%) летальностью. Оно часто является осложнением сосудистых заболеваний головного мозга [1–3].

По результатам интернационального рандомизированного STICH исследования, в которое включены 902 больных с нетравматическими внутримозговыми гематомами (ВМГ), ВЖК возникло у 377 (40%) пациентов, у 208 (55%) — в сочетании с гидроцефалией [4].

Из 2412 больных, оперированных по поводу разрыва артериальной аневризмы, ВЖК выявлены у 410 (17%) [5]. Наиболее часто (в 40–82% наблюдений) ВЖК возникает при аневризмах передней соединительной артерии [6, 7].

В процессе изучения находятся вопросы лечения ВЖК, которое является тяжелым заболеванием. В плане лечения ВЖК в настоящее время чаще всего применяют: НВД, эндоскопический метод или его сочетание с НВД, ВЖФ в сочетании с НВД [1, 8–15].

Характеристика ВЖК. ВЖК подразделяют на первичные и вторичные. К первичным относят ВЖК, локализованные в пределах системы желудочков. Они составляют не более 3% всех ВЖК. Чаще выявляют вторичные ВЖК, при которых кровоизлияние возникает вследствие прорыва или поступления крови из соседних структур. Такое подразделение играет важную роль при выборе оптимального лечения [2, 16–18].

Клиническими признаками ВЖК являются: острая головная боль, тошнота, рвота, понижение уровня сознания вплоть до комы, симптомы поражения черепных нервов (чаще III и VI), гормеотония, внутричерепная гипертензия, ригидность затылочных мышц, центральное повышение температуры тела, артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца и пр. [2, 18–22].

ВЖК запускает ряд патологических процессов: острую окклюзионную гидроцефалию; токсическое влияние крови и продуктов ее распада на паренхиму головного мозга; сдавление (масс-эффект) свертками крови окружающих структур, особенно жизнеугрожающее состояние — при сдавлении дна IV желудочка; повторные кровоизлияния (в 10–20% наблюдений); у некоторых больных — церебральный вазоспазм с ишемией и хроническую форму гидроцефалии как резидуальное состояние [1–3, 18, 23–26].

Определены основные этиологические факторы ВЖК: разрыв аневризмы и НВМГ — как правило, вторичный вариант ВЖК; АВМ или АВ фистулы; интравентрикулярные опухоли (папиллома, эпендимома, менингиома, астроцитомы, метастазы); интравентрикулярные аневризмы; черепно-мозговая травма; болезнь моя-моя; коагулопатия; апоплексия гипофиза; васкулит; фибромышечная дисплазия; передозировка симпатомиметиков [5, 16, 17, 27–29]. В 20–50% наблюдений установить этиологию ВЖК не удается, однако у 50% этих больных отмечена хроническая артериальная гипертензия [16, 17].

Классифицируют ВЖК: а) по локализации: боковые желудочки, III желудочек, IV желудочек и их сочетание; б) по количеству крови: до 5 мл; 5–10 мл; более 15 мл; в) по агрегатному состоянию крови (в единицах Хаунсфида — Н по данным КТ): до 40 ед Н — примесь крови; 40–60 ед Н — сгустки крови; более 60 ед Н — свертки крови; г) по наличию сопутствующей окклюзионной гидроцефалии: ВЖК первой степени — увеличение желудочков до 30%

объема; второй степени — 30–60%; третьей степени — более 60% [30].

Интенсивность ВЖК оценивают по шкале Graeb (1982): заполнение бокового желудочка на 50% — соответствует 1 баллу, на 67% желудочка — 2 балла, полное заполнение свертками — 3 балла [31]; заполнение свертками III и IV желудочков без их расширения соответствует 1 баллу, с расширением — 2 баллам. Общее число баллов суммируют. По этой шкале тотальная гемотампонада системы желудочков соответствует 10 баллам. При этом выделяют 3 степени заполнения: 1-я степень — 1–2 балла, 2-я степень — 3–6 баллов, 3-я степень — 7–10 баллов.

Установлены три основных варианта поступления крови в систему желудочков: а) перфорация конечной пластинки III желудочка при разрыве аневризмы передних отделов артериального круга большого мозга; б) ретроградное поступление крови через отверстия Мажанди и Люшка; в) прорыв крови из нетравматической ВМГ, особенно таламической локализации [32].

Установлена корреляция между локализацией ВЖК и расположением артериальной аневризмы: а) при аневризме ПСА ВЖК, как правило, локализуется в передних рогах боковых желудочков и полости III желудочка вследствие проникновения через разрушенное продырявленное вещество, реже — через терминальную пластину; б) при аневризме средней мозговой артерии ВЖК определяют в нижнем роге бокового желудочка вследствие прорыва ВМГ латеральной щели; в) при аневризме бифуркации внутренней сонной артерии ВЖК локализовались в III желудочке вследствие разрушения гипоталамической области; г) при аневризме развилки базилярной артерии ВЖК локализовались в III желудочке; е) при аневризме задней нижней мозжечковой артерии ВЖК первоначально локализовались в IV желудочке с последующим распространением по всей системе желудочков [5].

Фибринолитическая терапия. Все противосвертывающие препараты классифицируют на: 1) антиагрегантные средства прямого действия (гепарин, фраксипарин, фрагмин, вертен и др.) — препараты, непосредственно влияющие на факторы свертывания крови (XII, XI, X, IX, VII, II); 2) фибринолитические средства (фибринолизин, стрептокиназа, урокиназа, ретеплаза, актилизе и др.) — ферментные препараты, растворяющие фибрин вследствие прямого воздействия либо опосредованно, путем активации плазминогена; 3) антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин) — антагонисты витамина К, нарушают биосинтез протромбина в печени, проконвертина и некоторых других факторов свертывания крови (IX, X); 4) простагландины — эндогенные ингибиторы агрегации тромбоцитов [33, 34].

В целях локального ВЖФ сгустков крови ВМГ и ВЖК используют в основном фибринолитические препараты, которые существенно не влияют на системную свертываемость крови. Один из основных ферментов, который в процессе ВЖФ непосредственно расщепляет нити фибрина в плазме, представлен неактивной формой — плазминогеном и активируется тремя путями: внутренним, внешним и альтернативным [33, 34].

Показания к проведению ВЖФ ВЖК: а) интенсивность ВЖК, соответствующая 8–10 баллам по шкале Graeb (1982), или 3-й степени; б) окклюзионная гидроцефалия; в) уровень сознания по ШКГ 8 баллов и меньше, по шкале Hunt-Hess — IV–V степени [32].

ВЖФ, как правило, проводят в сочетании с НВД, фибринолитики (стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа, тканевой активатор плазминогена и др.) вводят интравентрикулярно через дренажную систему. В сроки до 3 сут ВЖК более эффективен тканевой активатор плазминогена, на 5–8-е сутки — предпочтение для более быстрой резорбции отдают урокиназе [34]. Урокиназу используют в дозе от 5000 до 50 000 ед 2 раза в сутки. Уточняют оптимальную суточную дозу тканевого активатора плазминогена (от 1 до 4 мг 2 раза в сутки). Ориентировочное дозирование тканевого активатора плазминогена осуществляют по максимальному диаметру нетравматической ВМГ (1 мм на 1 см) [34].

Дренаж при НВД через трансдюссер соединяют с установкой, регистрирующей внутричерепное давление. Обычно используют одностороннее НВД через передний рог недоминантного полушария большого мозга, реже — при окклюзии межжелудочковых отверстий и III желудочка — применяют двустороннее НВД [1, 5, 8, 11, 13, 30, 35–43].

При аневризматических ВЖК НВД с ВЖФ выполняют только после превентивной эмболизации аневризмы, что исключает возникновение повторного субарахноидального кровоизлияния (САК), значительно уменьшает летальность [5, 44–47].

При другом варианте, который чаще использовали в начальный период разработки метода ВЖФ, но сохранивший актуальность, фибринолитики вводили интратекально [1, 30, 32, 48, 49].

В единичных наблюдениях при ВЖК интратекальное введение фибринолитиков сочетали с люмбальным дренированием [50].

Эффективность интратекального фибринолиза при нетравматических ВЖК оценивали на основании анализа динамики объема внутримозговых свертков в процессе фибринолиза; скорости санации каждого желудочка (боковых, III и IV) при проведении фибринолиза; динамики кровоизлияния в базальных цистернах; динамики объема сопутствующей ВМГ; динамики устранения окклюзионной гидроцефалии; скорости регресса нарушений сознания и очаговых неврологических симптомов [32].

Локальный фибринолиз (в основном при нетравматических ВМГ) успешно сочетается со стереотаксическим методом [34]. В процессе локального фибринолиза ВМГ в целях навигации может быть использован ультразвуковой способ диагностики [49].

Альтернативой локального ВЖФ при ВЖК является эндоскопическое удаление ВЖК в сочетании с НВД [14, 15, 51, 52]. Функциональный исход эндоскопического метода по модифицированной шкале Rankin сопоставим с таковым при использовании метода локального ВЖФ ВЖК.

Результаты. Летальность при ВЖК с применением ВЖФ составляет от 0 до 45%, в среднем 20–30%. При использовании только НВД без сочетания с ВЖФ летальность, по данным рандомизированных исследований, увеличилась не менее чем в 2–3 раза. Хороший функциональный исход по шкале исходов Глазго при сочетании ВЖФ и НВД отмечен в 11–89% наблюдений, в среднем — около 50% [8–11, 13, 44, 45, 48, 53–59].

По данным интернационального рандомизированного исследования с участием 48 пациентов, у которых по поводу ВЖК проведено НВД и осуществлен локальный ВЖФ через дренаж с применением тканево-

го активатора плазминогена (3 мг через каждые 12 ч), отмечена более быстрая санация системы желудочков — в среднем в течение 7,5 сут (в группе плацебо — 12,5 сут). Основные клинические параметры (летальность, частота инфекционных осложнений и др.) в обеих группах были сопоставимы. Повторные рецидивы кровоизлияния несколько чаще возникали в группе фибринолиза, что явилось основой для уменьшения дозы плазминогена (1 мг через каждые 8 ч) в следующем проекте CLEAR-III. Пациентов с АВМ и артериальными аневризмами в исследование не включали [16].

Проанализированы результаты лечения 343 пациентов по поводу ВЖК, обусловленного нетравматической ВМГ (у 67%) и разрывом артериальной аневризмы (у 33%) [60]. При консервативном лечении летальность составила 78%, при НВД (без ВЖФ) — 58%, при сочетании НВД с интратекальным введением фибринолитика — 6%. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку сравнивали нерандомизированные группы, прогностические показатели которых заметно различались.

Неврологическое состояние оценивали на основе анализа динамики уровня сознания по ШКГ: на момент операции — (8,26±0,67) балла, через 48 ч — (11,32±0,96) балла, по завершении ВЖФ — (14,6±0,22) балла [32]. По тесту Вилкоксона динамика изменений уровня сознания была достоверной ($z=1,94$; $p<0,053$).

Осложнения. Осложнения локального ВЖФ в хирургии внутричерепных кровоизлияний (включая ВЖК) целесообразно разделить на три группы: а) повторные (рецидив) кровоизлияния после осуществления локального ВЖФ; б) отсутствие динамики уменьшения объема кровоизлияния и выраженности дислокационного синдрома; в) гнойно-инфекционные осложнения [32].

В исследовании ВЖФ при ВЖК, включавшем 100 пациентов, у которых выявлены нетравматические ВМГ объемом менее 30 см³, повторные ВЖК наблюдали у 12% больных — после ВЖФ, у 5% — в группе плацебо [11, 40, 41, 61]. По данным других авторов, частота повторных ВЖК после ВЖФ составила 10–20% [13, 18, 22]. Повышенный риск этого осложнения отмечен у пациентов при наличии АВМ, артериальных аневризм, нарушении коагуляционных процессов. В то же время, при интратекальном введении фибринолитиков в небольших сериях наблюдений повторные ВЖК не выявлены [1, 30, 32, 48].

В рандомизированном исследовании [62] установлено, что локальный ВЖФ с применением тканевого активатора плазминогена достоверно повышал частоту возникновения НВД-ассоциированного вентрикулита. По данным литературы, частота НВД-ассоциированного вентрикулита при ВЖФ составляла в среднем 20–30% [9, 13, 38, 44, 45, 53–56, 58, 59, 63–66].

У некоторых больных после ВЖК и локального ВЖФ отмечен фибринолитический процесс в субарахноидальном пространстве и базальных цистернах, что обуславливало нарушение реабсорбции спинномозговой жидкости и открытую (сообщающуюся) гидроцефалию. Таким больным показано перманентное ликворшунтирование, как правило, в брюшную полость (вентрикулоперитонеостомия). По сводным результатам большого числа исследований, необходимость в шунтировании составила от 0 до 38%, в среднем 15–25%, у пациентов, которым по поводу

ВЖК проводили ВЖФ [9, 13, 38, 44, 45, 53–56, 58, 59, 63–66].

Некоторые авторы обратили внимание на увеличение перифокального отека вокруг ВМГ после ВЖФ и НВД [67], хотя большинство исследователей считают, что метод не влияет на степень перифокального отека [59, 68].

В эксперименте доказано, что локальный ВЖФ с применением актилизе при ВЖК способствует быстрой элиминации крови по сравнению с таковой в контроле, в то же время препарат обуславливает увеличение отека субэпендимарного белого вещества [30].

В настоящее время разрабатываются международные, многоцентровые, рандомизированные, научные, многоступенчатые исследовательские проекты по изучению нетравматических ВМГ: MISTIE (в частности — Minimally Invasive Surgery plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation – MISTIE Decreases Perihematomal Edema [69]); CLEAR IVH Trial (в частности — Resolution of Intraventricular Hemorrhage Varies by Ventricular Region and Dose of Intraventricular Thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH – CLEAR IVH [41]); STICH (в частности — Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Spontaneous Supratentorial Intracerebral Haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage – STICH: a randomized trial [70]).

Заключение. ВЖК является осложнением многих сосудистых заболеваний и представляет тяжелую нейрохирургическую патологию. Для планирования ВЖФ ВЖК оценивают по локализации, количеству крови, ее агрегатному состоянию, наличию окклюзионной гидроцефалии, интенсивности ВЖК по шкале Graeb. В качестве фибринолитика чаще всего используют урокиназу и тканевой активатор плазминогена, которые вводят интравентрикулярно через дренаж. При аневризматических ВЖК ВЖФ осуществляют после эмболизации аневризмы. Послеоперационная летальность составляет в среднем 20–30%. При сочетанном применении ВЖФ с НВД летальность уменьшается в 2–3 раза по сравнению с таковой при НВД без ВЖФ. Осложнения метода (повторные кровоизлияния, НВД-ассоциированный венкулит, необходимость шунтирования и пр.) значительно не влияют на результат лечения. Метод локального ВЖФ в сочетании с НВД можно с успехом рекомендовать для лечения ВЖК.

References

- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. DOI:10.1161/str.0000000000000069. PMID:26022637.
- Flint A, Roebken A, Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):330-6. DOI:10.1007/s12028-008-9070-2. PMID:18320145.
- Nyquist P, Hanley DF. The use of intraventricular thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;261(1-2):84-8. DOI:10.1016/j.jns.2007.04.039. PMID:17553525.
- Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD. STICH Investigators. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir*. 2006;96:65-8. DOI:10.1007/s1211-30714-1_16. PMID:16671427.
- Krylov VV, Burov SA. *Khirurgiya anevrizm golovnogo mozga, oslozhnennykh vnutrizheludochkovymi krovoizliyaniyami* [Surgery of brain aneurysms complicated by intraventricular hemorrhage]. In: *Khirurgiya anevrizm golovnogo mozga* [Surgery of brain aneurysm]; ed. Krylov VV. Vol.1. Moscow: Novoye vremya; 2011. P.392-410. Russian.
- Krylov VV. *Khirurgicheskoye lecheniye vnutrizheludochkovykh krovoizliyaniy pri razryve anevrizm golovnogo mozga* [Surgical treatment of intraventricular hemorrhage with rupture brain aneurysm]. *Voprosy neyrokhirurgii*. 1993;1:31-5. Russian.
- Donauer E, Reif J, Al-Khalaf B, Mengedoh E, Faubert C. Intraventricular haemorrhage caused by aneurysms and angiomas. *Acta Neurochir*. 1993;122(1-2):23-31. DOI:10.1007/bf01446982. PMID:8333305.
- Gaberel T, Magheru C, Parienti J, Huttner H, Vivien D, Emery E. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(10):2776-81. DOI:10.1161/strokeaha.111.615724. PMID:21817146.
- Litraco S, Almairac F, Gaberel T, Ramakrishna R, Fontaine D, Sedat J, Lonjon M, Paquis P. Intraventricular fibrinolysis for severe aneurysmal intraventricular hemorrhage: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2013;36(4):523-31. DOI:10.1007/s10143-013-0469-7. PMID:23636409.
- Akdemir H, Selçuklu A, Paşaoğlu A, Öktem I, Kavuncu I. Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *Neurosurg Rev*. 1995;18(2):95-100. DOI:10.1007/bf00417665. PMID:7478022.
- Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, Coplin W, Narayan R, Haines S, Cruz-Flores S, Zuccarello M, Brock D, Awad I, Ziai WC, Marmarou A, Rhoney D, McBee N, Lane K, Hanley DF Jr. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*. 2011;42(11):3009-16. DOI:10.1161/strokeaha.110.610949. PMID:21868730.
- Jackson DA, Patel AV, Darracott RM, Hanel RA, Freeman WD, Hanley DF. Safety of intraventricular hemorrhage (IVH) thrombolysis based on CT localization of external ventricular drain (EVD) fenestrations and analysis of EVD tract hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;19(1):103-10. DOI:10.1007/s12028-012-9713-1. PMID:22544476.
- Khan NR, Tsvigoulis G, Lee SL, Jones GM, Green CS, Katsanos AH, Klimo P Jr, Arthur AS, Elijovich L, Alexandrov AV. Fibrinolysis for intraventricular hemorrhage: an updated meta-analysis and systematic review of the literature. *Stroke*. 2014;45(9):2662-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005990. PMID:25052321.
- Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus*. 2012;32(4):E4. DOI:10.3171/2012.1.focus11349. PMID:22463114.
- Chen CC, Liu CL, Tung YN, Lee HC, Chuang HC, Lin SZ, Cho DY. Endoscopic surgery for intraventricular hemorrhage (IVH) caused by thalamic hemorrhage: comparisons of endoscopic surgery and external ventricular drainage (EVD) surgery. *World Neurosurg*. 2011;75(2):264-8. DOI:10.1016/j.wneu.2010.07.041. PMID:21492728.
- Cucchiara BL. *Intraventricular Hemorrhage* [Internet]. UpToDate; 2013. [cited 2016 November 28]. Available at: http://www.uptodate.com/contents/intraventricular-hemorrhage?source=search_result&search=intraventricular+hemorrhage&selectedTitle=1%7E116
- Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Mar;10(2):73-82. DOI:10.1007/s11910-010-0086-6. PMID:20425231.
- Passero S, Ulivelli M, Reale F. Primary intraventricular haemorrhage in adults. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(2):115-9. DOI:10.1034/j.1600-0404.2002.10118.x. PMID:11903121.
- Angelopoulos M, Gupta SR, Azat Kia B. Primary intraventricular hemorrhage in adults: clinical features, risk factors, and outcome. *Surg Neurol*. 1995;44(5):433-7. DOI:10.1016/0090-3019(95)00261-8. PMID:8629227.
- Martí-Fàbregas J, Piles S, Guardia E, Martí-Vilalta JL. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical

- data, etiology and outcome. *J Neurol*. 1999;246(4):287-91. DOI:10.1007/s004150050348. PMID:10367697.
21. Kumar K, Demeria DD, Verma A. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of intraventricular hemorrhage secondary to periventricular arteriovenous malformation before surgery: case report. *Neurosurgery*. 2003;52(4):964-9. DOI:10.1227/01.neu.0000053028.06474.c6. PMID:12657195.
 22. Nyquist P, LeDroux S, Geocadin R. Thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(6):522-8. DOI:10.1007/s11910-007-0080-9. PMID:17999899.
 23. Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, Miyamatsu N, Yamashita K. A priority treatment of the intraventricular hemorrhage (IVH) should be performed in the patients suffering intracerebral hemorrhage with large IVH. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(5):450-3. DOI:10.1016/j.clineuro.2009.01.005. PMID:19231066.
 24. Roos Y, Hasan D, Vermeulen M. Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: a volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):622-4. DOI:10.1136/jnnp.58.5.622. PMID:7745414.
 25. Gerard E, Frontera J, Wright C. Vasospasm and cerebral infarction following isolated intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):257-9. DOI:10.1007/s12028-007-0057-1. PMID:17522787.
 26. Maeda K, Kurita H, Nakamura T, Usui M, Tsutsumi K, Morimoto T, Kirino T. Occurrence of severe vasospasm following intraventricular hemorrhage from an arteriovenous malformation. *J Neurosurg*. 1997;87(3):436-9. DOI:10.3171/jns.1997.87.3.0436. PMID:9285611.
 27. Benes VS. Ventricular haemorrhage. *Zentralbl Neurochir*. 1985;46(4):283-9. PMID:3832694.
 28. Grabb PA. Traumatic intraventricular hemorrhage treated with intraventricular recombinant-tissue plasminogen activator: technical case report. *Neurosurgery*. 1998;43(4):966-9. DOI:10.1097/00006123-199810000-00150. PMID:9766330.
 29. Müller H, Brock M. Primary intraventricular traumatic hemorrhage. *Surg Neurol*. 1987;27(4):398-402. DOI:10.1016/0090-3019(87)90021-8. PMID:3493545.
 30. Shirshov AV. *Supratentorial'nyye gipertenzivnyye vnutrimozgovyye krovoizliyaniya, oslozhnennyye ostroy obstruktivnoy gidrotsefaliiyey i proryvom krovi v zheludochkovuyu sistemu* [dissertation]. Moscow (Russia): Institute of Neurology; 2006. Russian. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/supratentorialnye-gipertenzivnye-vnutrimozgovoye-krovoizliyaniya-oslozhnennyye-ostroy-obstruktivnoy-gidrotsefaliiyey-i-proryv#ixzz3x8Qcl00>
 31. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*. 1982;143(1):91-6. DOI:10.1148/radiology.143.1.6977795. PMID:6977795.
 32. Krylov VV, Burov SA, Galankina IYe, Dashyan VG. *Punktsionnaya aspiratsiya i lokal'nyy fibrinoliz v khirurgii vnutricherepnykh krovoizliyaniy* [Puncture aspiration and local fibrinolysis in surgery of intracranial hemorrhage]. Moscow: Avtorskaya Akademiya; 2009. Russian.
 33. Krylov VV, Dashyan VG, Burov SA. *Khirurgiya gipertenzivnykh vnutrimozgovykh gematom [The surgery of hypertensive intracerebral hematomas]* In: Skvortsov VI, Krylov VV, editors. *Gemorragicheskiy insult [Hemorrhagic Stroke]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. p.77-98. Russian.
 34. Samadani U, Rohde V. A review of stereotaxy and lysis for intracranial hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2009;32(1):15-22. DOI:10.1007/s10143-008-0175-z. PMID:18830646.
 35. Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003692. DOI:10.1002/14651858.CD003692. PMID:12137707.
 36. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, Bullock R, Mayer SA, Schmutzhard E. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery*. 2004;54(3):577-84. PMID:15028130.
 37. Pang D, Sclabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 3. Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1986;19(4):553-72. PMID:3491340.
 38. King NK, Lai JL, Tan LB, Lee KK, Pang BC, Ng I, Wang E. A randomized, placebo-controlled pilot study of patients with spontaneous intraventricular haemorrhage treated with intraventricular thrombolysis. *J Clin Neurosci*. 2012;19(7):961-4. DOI:10.1016/j.jocn.2011.09.030. PMID:22595353.
 39. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Huttner HB, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Dose effect of intraventricular fibrinolysis in ventricular hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(7):2061-4. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.608190. PubMed PMID:21546475.
 40. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:217-20. PMID:19066112.
 41. Webb AJ, Ullman NL, Mann S, Muschelli J, Awad IA, Hanley DF. Resolution of Intraventricular Hemorrhage Varies by Ventricular Region and Dose of Intraventricular Thrombolytic: The Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) Program. *Stroke*. 2012;43(6):1666-8. DOI:10.1161/strokeaha.112.650523. PMID:22474059.
 42. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, Gonzales NR, Illoh K, Noser EA, Grotta JC. Intraventricular hemorrhage: anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*. 2008;70(11):848-52. DOI:10.1212/01.wnl.0000304930.47751.75. PMID:18332342.
 43. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2012;35(4):485-95. DOI:10.1007/s10143-012-0399-9. PMID:22732889.
 44. Findlay JM, Jacka MJ. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004;55(3):532-8. DOI:10.1227/01.neu.0000134473.98192.b1. PMID:15335420.
 45. Varelas PN, Rickert KL, Cusick J, Hacin-Bey L, Sinsel G, Torbey M, Spanaki M, Gennarelli TA. Intraventricular hemorrhage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pilot study of treatment with intraventricular tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*. 2005;56(2):205-13. DOI:10.1227/01.neu.0000147973.83688.d8. PMID:15670368.
 46. Hall B, Parker D Jr, Carhuapoma JR. Thrombolysis for intraventricular hemorrhage after endovascular aneurysmal coiling. *Neurocrit Care*. 2005;3(2):153-6. DOI:10.1385/ncc:3:2:153. PMID:16174886.
 47. Nieuwkamp DJ, Verweij BH, Rinkel GJ. Massive intraventricular haemorrhage from aneurysmal rupture: patient proportions and eligibility for intraventricular fibrinolysis. *J Neurol*. 2010;257(3):354-8. DOI:10.1007/s00415-009-5323-z. PMID:19823896.
 48. Zorin NA, Garus DV, Grigoruk SP, Garus MV. [Experience in the use of intrathecal fibrinolysis in the surgery of massive ventricular hemorrhages]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2014;(1):4-9. Russian.
 49. Saribekyan AS. *[Surgical treatment of hemorrhagic stroke by the method of puncture aspiration and local fibrinolysis]*. Moscow: IC "Letopis"; 2009. Russian.
 50. Staykov D, Huttner HB, Struffert T, Ganslandt O, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(10):3275-80. DOI:10.1161/strokeaha.109.551945. PMID:19679848.
 51. Yadav Y, Mukerji G, Shenoy R, Basoor A, Jain G, Nelson A. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol*. 2007;7:1. DOI:10.1186/1471-2377-7-1. PMID:7204141.
 52. Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):91-6. DOI:10.1159/000103122. PMID:17519550.
 53. Gubucz I, Kakuk I, Major O, Szedegi N, Barsi P, Pánczél G, Varga D, Ovary C, May Z, Ricsó G, Kenéz J, Szilágyi G, Nagy Z. [Effectiveness and safety of intraventricular fibrinolysis in secondary intraventricular hemorrhages (a prospective, randomized study)]. *Orv Hetil*. 2004;145(31):1609-15.

- Hungarian. PMID:15384858.
54. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler B, Keyl PM, Tuhim S, Hanley DF. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-Day survival. *Stroke*. 2000;31(4):841-7. DOI:10.1161/01.str.31.4.841. PMID:10753985.
 55. Rainov NG, Burkert WL. Urokinase infusion for severe intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;134(1-2):55-9. DOI:10.1007/bf01428504. PMID:7668129.
 56. Todo T, Usui M, Takakura K. Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *J Neurosurg*. 1991;74(1):81-6. DOI:10.3171/jns.1991.74.1.0081. PMID:1984512.
 57. Ziai WC, Tuhim S, Lane K, McBee N, Lees K, Dawson J, Butcher K, Vespa P, Wright DW, Keyl PM, Mendelow AD, Kase C, Wijman C, Lapointe M, John S, Thompson R, Thompson C, Mayo S, Reilly P, Janis S, Awad I, Hanley DF. CLEAR III Investigators. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke*. 2014;9(4):536-42. DOI:10.1111/ijs.12097. PMID:24033910.
 58. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, Köhrmann M, Jüttler E, Orakcioglu B, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke*. 2007;38(1):183-7. DOI:10.1161/01.str.0000251795.02560.62. PMID:17122427.
 59. Volbers B, Wagner I, Willfarth W, Doerfler A, Schwab S, Staykov D. Intraventricular fibrinolysis does not increase perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(2):362-6. DOI:10.1161/strokeaha.112.673228. PMID:23306318.
 60. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2000;247(2):117-21. DOI:10.1007/pl00007792. PMID:10751114.
 61. Ziai WC, Melnychuk E, Thompson CB, Awad I, Lane K, Hanley DF. Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1601-8. DOI:10.1097/ccm.0b013e318241e380. PMID:22430237.
 62. Fabiano AJ, Gruber TJ, Baxter MS. Increased ventriculostomy infection rate with use of intraventricular tissue plasminogen activator: a single-center observation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(11):2362-4. DOI:10.1016/j.clineuro.2013.08.018. PMID:24034819.
 63. Castaño Ávila S, Corral Lozano E, Vallejo De La Cueva A, Maynar Moliner J, Martín López A, Fonseca San Miguel F, Urturi Matos JA, Manzano Ramírez A. Intraventricular hemorrhage treated with intraventricular fibrinolysis. A 10-year experience. *Med Intensiva*. 2013;37(2):61-6. DOI:10.1016/j.medin.2012.02.011. PMID:22578267.
 64. Torres A, Plans G, Martino J, Godino O, Garcia I, Gracia B, Acebes JJ. Fibrinolytic therapy in spontaneous intraventricular haemorrhage: efficacy and safety of the treatment. *Br J Neurosurg*. 2008;22(2):269-74. DOI:10.1080/02688690701834494. PMID:18348024.
 65. Dunatov S, Antoncic I, Bralic M, Jurjevic A. Intraventricular thrombolysis with rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):343-8. DOI:10.1111/j.1600-0404.2010.01481.x. PMID:21303348.
 66. Hallevi H, Walker KC, Kasam M, Bornstein N, Grotta JC, Savitz SI. Inflammatory response to intraventricular hemorrhage: time course, magnitude and effect of t-PA. *J Neurol Sci*. 2012;315(1-2):93-5. DOI:10.1016/j.jns.2011.11.019. PMID:22126859.
 67. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Grobelny BT, Narula R, Guo KH, Claassen J, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Connolly ES Jr. Exacerbation of perihematomal edema and sterile meningitis with intraventricular administration of tissue plasminogen activator in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;66(4):648-55. DOI:10.1227/01.neu.0000360374.59435.60. PMID:20305489.
 68. Ziai W, Moullaali T, Nekoovaght-Tak S, Ullman N, Brooks JS, Morgan TC, Hanley DF. No exacerbation of perihematomal edema with intraventricular tissue plasminogen activator in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18(3):354-61. DOI:10.1007/s12028-013-9826-1. PMID:23463422.
 69. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, Bistran-Hall AJ, Ullman NL, Vespa P, Martin NA, Awad I, Zuccarello M, Hanley DF; MISTIE Investigators. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke*. 2013;44(3):627-34. DOI:10.1161/strokeaha.111.000411. PMID:23391763.
 70. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-97. DOI:10.1016/s0140-6736(05)70233-6. PMID:15680453.

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.832-001-089.843:591.88:612.827:612.46:616.8-009.12-009.7-092.9

Вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та хронічного больового синдрому при експериментальній травмі спинного мозку

Медведєв В.В.

Кафедра нейрохірургії,
Національний медичний
університет імені О.О. Богомольця
МОЗ України, Київ, УкраїнаНадійшла до редакції 29.08.16.
Прийнята до публікації 19.09.16.**Адреса для листування:**Медведєв Володимир Вікторович,
Кафедра нейрохірургії,
Національний медичний
університет імені О.О. Богомольця,
вул. Платона Майбороди, 32, Київ,
Україна, 04050, e-mail: vavo2010@
gmail.com**Мета роботи.** Проаналізувати вплив нейротрансплантації різних типів алогенних тканин на перебіг синдрому спастичності та частоту хронічного больового синдрому після спінальної травми в експерименті.**Матеріали і методи.** Експериментальні тварини — білі безпородні щурі-самці (5,5 міс, 300 г, ДУ «ІНХ НАМНУ»); групи: 1 — травма спинного мозку (СМ) + негайна гомотопічна алотрансплантація тканини нюхової цибулини («ТТНЦ», n=34); 2 — травма СМ + аналогічна трансплантація тканини фетального (Е18) мозочка («ТТФМ», n=15); 3 — травма СМ + аналогічна трансплантація тканини фетальної (Е18) нирки («ТТФН», n=8); 4 — травма СМ («контроль», n=16). Модель травми — пересічення лівої половини СМ на рівні Т_{х1}; моніторинг рівня спастичності задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) — за шкалою Ashworth.**Результати.** Збільшення (p<0,05) показника спастичності (ПС) реєстрували у групі «контроль» протягом 1–2-го та 5-го місяця; «ТТНЦ» — протягом 1–2-го та 6-го місяця, у групі «ТТФМ» — протягом 3-го тижня; у групі «ТТФН» — протягом 2-го тижня. На 7-му добу ПС у групах «ТТФМ» та «ТТФН» становив ~1 бал (за шкалою Ashworth), у групах «ТТНЦ» та «контроль» — ~0 балів. Протягом 2–4-го тижня відзначали високий (у групах «ТТФМ», «ТТФН»), проміжний (у групі «контроль») та низький (у групі «ТТНЦ») рівень спастичності. Рівень спастичності у групах «ТТФМ» та «ТТФН» перевищував такий в групі «контроль» відповідно протягом 1–3-го та 1–2-го тижня (p<0,05). Рівень спастичності в групі «ТТНЦ» поступався (p<0,05) такому в групах «контроль» (2-й тиждень), «ТТФМ» (1–6-й тиждень) та «ТТФН» (1–3-й тиждень). Значення показника у групах «ТТФМ» та «ТТФН» протягом періоду експерименту різнилося недостовірно. На 24-му тижні спостереження ПС становив: (2,6±0,4) бала («контроль»), (2,2±0,2) бала («ТТНЦ»), (2,1±0,3) бала («ТТФМ») та (1,9±0,3) бала («ТТФН»). У 59% тварин групи «ТТНЦ» виявлена рання спастичність з згинально-привідною установкою у кульшовому та колінному суглобах на тлі м'якого парезу на рівні надп'яtkово-гомількового суглоба та висока (45%) частота виникнення больового синдрому; аналогічну спастичну установку відзначали у 40% тварин групи «ТТФМ» (протягом 2-го місяця) та 25% тварин групи «ТТФН» (протягом 1–2-го тижня). У групі «контроль» у віддаленому періоді ознаки тяжкого нейрогенного больового синдрому спостерігали у 19% тварин, у групі «ТТНЦ» — у 27%, у групі «ТТФМ» — у 6% (1 тварина), у групі «ТТФН» — не було; виявлені відмінності недостовірні.**Висновок.** Апробовані види нейротрансплантації суттєво впливали на перебіг синдрому спастичності, механізми якого пов'язані з особливостями клітинного складу трансплантатів, їх ангиогенними та імуногенними властивостями.**Ключові слова:** травма спинного мозку; тканинна нейротрансплантація; синдром спастичності; хронічний больовий синдром; патофізіологія.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):11-21.

The influence of neurotransplantation with different allogenic tissues on the course of the spasticity and chronic pain syndrome after experimental spinal cord injury

Volodymyr V. Medvediev

Department of Neurosurgery,
Bogomolets National Medical
University, Kyiv, UkraineReceived, August 29, 2016.
Accepted, September 19, 2016.**Address for correspondence:**Volodymyr Medvediev, Department of
Neurosurgery, Bogomolets National
Medical University, 32 Platona
Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050,
e-mail: vavo2010@gmail.com**Objective.** To examine the effect of neurotransplantation with different allogenic tissue types on the course of the spasticity and chronic pain syndrome after experimental spinal cord injury.**Materials and methods.** Animals: inbred albino male rats (5.5 months old, 300 g); experimental groups: 1 — spinal cord injury + immediate homotopical transplantation of olfactory bulb tissue (TOBT, n = 34); 2 — spinal cord injury + analogous transplantation of fetal (E18) cerebellum tissue (TFCT, n = 15); 3 — spinal cord injury + analogous transplantation of fetal (E18) kidney tissue (TFKT, n = 8); 4 — spinal cord injury only (control group, n = 16). The model of injury was left-side spinal cord hemisection at T11; spasticity in the ipsilateral hind limb was verified by Ashworth scale.

Results. The increase ($p < 0.05$) of spasticity index was recorded in the control group during the period of 1st — 2nd and 5th month, in TOBT group during the period of 1st — 2nd and 6th month, in TFCT group — during the 3rd week, in TFKT group — during the 2nd week. On the 7th day the spasticity severity in TFCT and TFKT groups was evaluated as 1 point by Ashworth scale, in TOBT and control group it was 0 point. During the 2nd — 4th weeks a high (TFCT, TFKT), intermediate (control group) and low (TOBT) level of spasticity was noticed. The spasticity level in TFCT and TFKT groups exceeded ($p < 0.05$) the indicator of control group during the 1st — 3rd and 1st — 2nd weeks, respectively. The spasticity level in TOBT group conceded ($p < 0.05$) to values of the control group (2nd week), TFCT (1st — 6th week) and TFKT (1st — 3rd week). The difference in spasticity values in TFCT and TFKT groups during the experiment was not significant ($p > 0.05$). On the 24th week of observation the spasticity level in experimental groups was 2.6 ± 0.4 (control group), 2.2 ± 0.2 (TOBT), 2.1 ± 0.3 (TFCT) and 1.9 ± 0.3 (TFKT). Fifty-nine percent of the animals in TOBT group had early spasticity debut with flexion-adduction localization in hip and knee and peripheral paresis (hypotonia/atrophy) at the ankle joint and high prevalence of severe neurogenic pain manifestation (45 %). Similar spastic localization was noted in 40 % of the animals in TFCT group (for 2nd month) and 25 % of the animals in TFKT group (during 1st — 2nd week). In the control group signs of long-term severe neurogenic pain was found in 19 % animals, in TOBT group — in 27 %, in TFCT group — in 6 % (1 animal), in TFKT group no pain signs observed; the incidence difference was not significant.

Conclusion. Approved types of neurotransplantation exert significant influence on the course of spasticity syndrome; the mechanisms of influence related to the cellular structure, angiogenic and immunogenic properties of the grafts.

Keywords: spinal cord injury; tissue neurotransplantation; spasticity syndrome; chronic pain syndrome; pathophysiology.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):11-21.

Влияние нейротрансплантации различных типов аллогенных тканей на течение синдрома спастичности и хронического болевого синдрома при экспериментальной травме спинного мозга

Медведев В.В.

Кафедра нейрохирургии,
Национальный медицинский
университет имени А.А.
Богомольца МЗ Украины, Киев,
Украина

Поступила в редакцию 29.08.16.
Принята к публикации 19.09.16.

Адрес для переписки:

Медведев Владимир Викторович,
Кафедра нейрохирургии,
Национальный медицинский
университет имени А.А.
Богомольца, ул. Платона
Майборода, 32, Киев, Украина,
04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Цель работы. Проанализировать влияние нейротрансплантации различных типов аллогенных тканей на течение синдрома спастичности и частоту хронического болевого синдрома после спинальной травмы в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальные животные — белые беспородные крысы-самцы (5,5 мес, 300 г, ГУ «ИНХ НАМНУ»); группы: 1 — травма спинного мозга (СМ) + немедленная гомотопическая аллотрансплантация ткани обонятельной луковицы («ТТОЛ», $n=34$); 2 — травма СМ + аналогичная трансплантация ткани фетальной (Е18) мозжечка («ТТФМ», $n=15$); 3 — травма СМ + аналогичная трансплантация ткани фетальной (Е18) почки («ТТФП», $n=8$); 4 — травма СМ («контроль», $n=16$). Модель травмы — левостороннее пересечение половины СМ на уровне T_{x1} ; мониторинг уровня спастичности задней ипсилатеральной конечности по шкале Ashworth.

Результаты. Увеличение ($p < 0,05$) показателя спастичности отмечали в группе «контроль» в период 1–2-го и 5-го месяца, в группе «ТТОЛ» — в период 1–2-го и 6-го месяца; в группе «ТТФМ» — в течение 3-й недели, в группе «ТТФП» — в течение 2-й недели. На 7-е сутки показатель спастичности в группах «ТТФМ» и «ТТФП» достигал 1 бала (по шкале Ashworth), в группах «ТТОЛ» и «контроль» — 0 баллов. В течение 2–4-й недели отмечали высокий («ТТФМ», «ТТФП»), промежуточный («контроль») и низкий («ТТОЛ») уровень спастичности. Уровень спастичности в группах «ТТФМ» и «ТТФП» превышал таковой в группе «контроль» соответственно на 1–3-й и 1–2-й неделе ($p < 0,05$); в группе «ТТОЛ» уступал ($p < 0,05$) значению в группах «контроль» (на 2-й неделе), «ТТФМ» (на 1–6-й неделе) и «ТТФП» (на 1–3-й неделе). Значения показателя в группах «ТТФМ» и «ТТФП» в течение периода эксперимента различались недостоверно. На 24-й неделе наблюдения показатель спастичности в группах составил ($2,6 \pm 0,4$) балла («контроль»), ($2,2 \pm 0,2$) балла («ТТОЛ»), ($2,1 \pm 0,3$) балла («ТТФМ») и ($1,9 \pm 0,3$) балла («ТТФП»). У 59% животных группы «ТТОЛ» отмечена ранняя спастичность со сгибательно-приводящей установкой в тазобедренном и коленном суставах на фоне вялого пареза на уровне голеностопного сустава и высокая (45%) частота тяжелого болевого

синдрома; аналогичную спастическую установку отмечали у 40% животных группы «ТТФМ» (в течение 2-го месяца) и 25% животных группы «ТТФП» (на 1-2-й неделе). В группе «контроль» в отдаленном периоде признаки тяжелого нейрогенного болевого синдрома выявлены у 19% животных, в группе «ТТОЛ» — у 27%, в группе «ТТФМ» — у 6% (1 животное), в группе «ТТФП» — отсутствовали; выявленные различия недостоверны.

Вывод. Апробированные виды нейротрансплантации оказывают существенное влияние на течение синдрома спастичности, механизмы которого связаны с особенностями клеточного состава трансплантатов, их ангиогенными и иммуногенными свойствами.

Ключевые слова: травма спинного мозга; тканевая нейротрансплантация; синдром спастичности; хронический болевой синдром; патофизиология.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):11-21.

Вступ. Феномен спастичності є одним з найбільш частих супутників захворювань нервової системи, одним з симптомів центрального парезу — дефіцитом довільної рухової активності в умовах суттєвого зменшення кількості супраспінальних впливів на рухові нейрони (мотонейрони). Ознаки спастичності виявляють у 85% хворих при розсіяному склерозі [1], у 35% — після гострого порушення кровообігу головного мозку з персистою геміплегією [2], у 72–91% — за дитячого церебрального паралічу [3], у 45–78% спінальних хворих [4–8], причому тяжкі форми з виникненням контрактури у паретичних кінцівках протягом першого року після травми — в 11–43% [9]. Загалом, за нашими підрахунками, зважаючи на наведені показники частоти феномену, в Україні кількість хворих з вираженими проявами синдрому спастичності тієї чи іншої етіології становить близько 100 тис. з тенденцією до збільшення.

Іншим поширеним неврологічним розладом є хронічний больовий синдром [10], його нейропатичні форми виявляють у 60–80% спінальних пацієнтів [11, 12], у 62% з них — легкі та середньої тяжкості, у 38% — тяжкі [11].

Обидва ускладнення спінальної травми суттєво погіршують реабілітацію хворих, обмежують застосуванням сучасних технологій протезування рухової функції (наприклад, «зовнішнього скелетування»), підвищують ризик депресивних розладів, суїцидальних намірів. Можливо, між ними існує не лише епідеміологічний, а й патофізіологічний зв'язок. Спастичність є наслідком аутогенної перебудови апарату збудливості мотонейронів, під час якої клітина набуває здатності, незалежно від серотонін- та норадренергічних супраспінальних впливів, генерувати платоподібні деполяризаційні потенціали [13], ймовірно, у відповідь на глутаматергічну стимуляцію сегментарними аферентами СМ. Плато-потенціали виникають завдяки активації потенціалзалежних натрієвих та кальцієвих дендритичних вхідних струмів (persistent inward currents — PICs) [13, 14]. В нормі, активуючись у підпороговому діапазоні деполяризації мембрани мотонейрона, PIC значно підсилюють ефект надпорогових збуджувальних впливів: деполяризувавшись до рівня плато, мотонейрон протягом багатьох секунд розряджається пачками потенціалів дії, що необхідно для формування достатнього за інтенсивністю збуджувального впливу на м'язові волокна.

Проте, серед серотонінових та норадреналінових рецепторів є такі, що можуть проявляти активність і без агоніста (медіатора), саме їх експресію на поверхні мотонейрона спостерігають після спінальної травми нижче рівня ураження. До них відносять рецептор серотоніну 5-HT_{2c} [15] та α₁-адренорецептор [14, 16]. Механізм появи на поверхні мотонейронів конституційно активних форм 5-HT_{2c} пов'язують зі зміною редагування його пре-мРНК [17]: у деяких точках розташування аденозину деаміназа ADAR2 (adenine deaminase acting on RNA) перетворює аденозин на інозин, який апарат трансляції розпізнає як гуанозин, що зумовлює зміни послідовності амінокислот та функції рецептора. Нередатований варіант 5-HT_{2c} має значну конституційну та ліганд-залежну активність [18], редагування зумовлює зменшення афінності до серотоніну та здатності взаємодіяти з G-білком [19, 20]. В нормі активність ADAR2 у тканині СМ значна, за спінальної травми — суттєво зменшується [17]. Фосфоліпаза С, активність якої визначається у тому числі трансдукцією через 5-HT_{2c}, ініціює продукцію інозитол-6-фосфату — кофактору, без якого активність ADAR2 неможлива. За умови значного зменшення рівня серотоніну у тканині СМ (при спінальній травмі) сигнальна трансдукція через редаговані 5-HT_{2c} рецептори і продукція IP6 зменшується, формування активних форм ADAR2 суттєво знижується, що сприяє експресії мотонейронами конституційно активних форм 5-HT_{2c}. При цьому фосфоліпаза-С-залежне підвищення активності ADAR2 не відбувається, ймовірно, через зменшення експресії цієї деамінази. Фосфоліпаза С активується також і іншими каскадами, приміром, глутаматергічними NMDA-залежними. При спінальній травмі уже протягом перших тижнів спостерігають підвищення експресії субодниць NMDA-рецепторів глутамату [21], що розглядають як один з механізмів компенсаторної денерваційної гіперчутливості мотонейронів до збуджувальних сегментарних впливів [22]. Це може певною мірою послаблювати 5-HT_{2c}-залежний механізм спастичності (більш відтермінований у часі), особливо за умови подальшого пластичного збільшення кількості сегментарних входів на депривовані по серотоніну мотонейрони [22]. Отже, при розгляді механізмів спастичності слід брати до уваги роль глутаматергічних компонентів, особливо протягом перших тижнів після травми, зважаючи на більш віддалені строки прояву 5-HT_{2c}-залежних подій

(не раніше 14-ї доби [18], як правило, через кілька тижнів після спінальної травми [14]).

Серотонінергічні супраспінальні впливи мають антиноцицептивний вплив на мережі заднього рогу, отже реалізація 5-HT_{2C}-залежного механізму має стримувати формування больового синдрому [23], що, зважаючи на епідеміологічні дані, у реальних умовах не відбувається. Можливо, це пов'язане зі зменшенням експресії 5-HT_{2C} у СМ на тлі спінальної травми [24], у тому числі нейронами ноцицептивного апарату, що, незважаючи на конституційну активність 5-HT_{2C}, супроводжується зменшенням антиноцицептивного ефекту.

Формування синдрому спастичності [17] та хронічного больового синдрому [25, с. 492–497, 511, 514–519] при спінальній травмі залежить від реалізації компонентів запального процесу, характерного у тому числі для будь-якого нейроінженерного втручання трансплантаційного типу [26, 27]. Попри цей очевидний факт, вивчення впливу таких втручань при спінальній травмі на перебіг синдрому спастичності [28, 29] та хронічного больового синдрому [30–40] становить міноритарну частку робіт, присвячених темі відновного лікування спінальної травми. Крім того, очевидним є факт обмеження сучасних нейроінженерних втручань при спінальній травмі [41–44]; відсутній порівняльний аналіз їх ефективності на тлі тканинної нейротрансплантації, передусім тих її варіантів, що оперують найбільш місткими джерелами потенційних учасників нейропластичного процесу. З позиції сучасної ембріології такими джерелами є:

- фетальний мозочок (перинатальний період розвитку) — містить значну кількість прекурсорів глутаматергічних нейронів [45, 46], дозріваючі ГАМК*-ергічні клітини Пуркінє [47] та численні онтогенетичні регулятори — ефрини, семафорини, нетрини, кадгерини, представники сімейств FGF (fibroblast growth factor), Wnt ("wingless-like" intermediate) та BMP (bone morphogenetic protein), білки Shh (sonic hedgehog), PDGF (platelet-derived growth factor) та VEGF (vascular endothelial growth factor) [48–51];

- зріла нюхова цибулина — містить нейрогенні прогенітори субвентрикулярної зони бічних шлуночків, прекурсори ГАМК-ергічних нейронів, зрілі глутаматергічні мітральні та пучкові (tufted) клітини [52];

- фетальна нирка (пренатальний період розвитку) — джерело VEGF [53, 54], ангіопоетинів [55] та ендотеліальних прогеніторів [56, 57].

Зважаючи на ці обставини, ми вирішили проаналізувати вплив алогенної трансплантації кожного з зазначених видів тканин на перебіг синдрому спастичності та частоту хронічного больового синдрому після експериментальної травми СМ.

Матеріали і методи дослідження.

Експериментальні тварини та експериментальні групи

Дослідження виконане з дотриманням існуючих норм біоетики, регламентів роботи з експериментальними тваринами, оптимальних протоколів знеболення та післяхірургічного догляду на білих безпородних щурах-самцях віком 5,5 міс, масою тіла ~300 г, утримуваних у стандартних умовах віварію,

за звичного харчування. Сформовані такі експериментальні групи:

- група «ТНЦ» (трансплантація тканини нюхової цибулини), тваринам якої одразу після моделювання травми СМ у зону ураження трансплантували фрагмент алогенної тканини нюхової цибулини (n=34);

- група «ТФМ» (трансплантація тканини фетального мозочка), тваринам якої відразу після травми СМ у зону ураження трансплантували фрагмент алогенної тканини фетального мозочка (n=15);

- група «ТФН» (трансплантація тканини фетальної нирки), тваринам якої відразу після нанесення травми СМ у зону ураження трансплантували фрагмент алогенної тканини фетальної нирки (n=8);

- група «контроль», у тварин якої моделювали аналогічну травму СМ (n=16).

Максимальна тривалість спостереження в усіх групах 24 тиж.

Матеріали, використані для трансплантації

Тканину нюхової цибулини ex tempore вилучали у глибоко анестезованих шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину («Sedazin», «Biowet», Польща, 15 мг/кг) та кетаміну («Calypsol», «Гедеон Піхтер А.О.», Угорщина, 70 мг/кг) тварин аналогічної маси тіла, віку, статі, породи та умов утримання, з дотриманням умов асептики, звільняли від судинної оболонки, подрібнювали на фрагменти розмірами 1,5–2 мм³, тварину одразу виводили з експерименту. Фетальну нирку та фетальний мозочок ex tempore вилучали у плодів щура 18 діб гестації (E18); у знеболеної (протокол анестезії аналогічний) вагітної самки видаляли матку з плодами, тварину виводили з експерименту, плоди вивільняли з амніотичної оболонки, черевну стінку розсікали по середній лінії і після видалення органоккомплексу отримували обидві нирки, які розділяли на 2 приблизно рівні фрагменти розміром 1,5–2 мм³; в іншому випадку голівку плода поперечно розсікали у місці переходу її у тіло, вилучали мозочок, кожну півкулю розділяли на 2 приблизно рівні половини аналогічних розмірів. Кількість життєздатних клітин у тестовому зразку тканини аналогічного об'єму визначали за стандартним тестом з трипановим синім після отримання дисоційованої культури, що включало макроскопічне подрібнення матеріалу, багаторазове піпетування у середовищі Ігла, центрифугування одержаної суміші зі швидкістю 10 тис. об./хв протягом 1 хв, відбору осаду, його розведення у середовищі Ігла, додавання в отриману суспензію трипанового синього у пропорції 1/4, витримання протягом 1 хв та оцінку результату фарбування у камері Горяєва. Кількість життєздатних клітин, визначена за таким методом, становила протягом періоду експерименту (76±5)%. Тканинний матеріал утримували в ізотонічному розчині натрію хлориду при температурі 37°C.

Моделювання травми спинного мозку

Особливості використаної моделі спінальної травми (пересічення лівої половини поперечника СМ) описані нами раніше [58], у загальних рисах, дотримуючись умов асептики, шкіру фіксованої черевцем до низу знеболеної (протокол знеболення аналогічний)

* ГАМК — гамма-аміномасляна кислота; ключовий гальмівний нейромедіатор.

тварини поздовжньо розсікали на проміжку, достатньому для скелетування остистих відростків $T_{IX}-L_1$, виконували ламінектомію на рівні T_{XI} списоподібним офтальмологічним скальпелем тканину СМ наскрізно проколювали у дорзо-вентральному напрямку одразу біля лівого краю задньої серединної судини, у рану заводили одну з бранш офтальмологічних ножиць, другою — охоплювали і пересікали у кілька прийомів ліву половину СМ; після самовільного гемостазу тваринам групи «ТТНЦ» у рану СМ уклали фрагмент нюхової цибулини, тваринам групи «ТТФМ» — фрагмент фетального мозочка, тваринам групи «ТТФН» — фрагмент фетальної нирки. Тваринам усіх груп зону ламінектомії укривали фрагментом підшкірної фасції, м'які тканини та шкіру з'єднували крученими поліамідними хірургічними нитками (ум. №1, ПАТ «Київхімволокно») у два ряди вузлових швів, ділянку рани обробляли 5% спиртовим розчином йоду. У задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ПАТ «Київмедпрепарат»; ~150–200 тис. ОД на 1 тварину), внутрішньоочеревинно — розчин дексаметазону (KRKA, Словенія, 6 мг/кг). Після цих маніпуляцій тварин протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30°C), у подальшому — у клітках по 3–6 особин за середньої температури 21–24°C.

Дослідження синдрому спастичності та частоти тяжкого больового синдрому

ПС на рівні надп'яtkово-гомількового та колінного суглобів задньої іпсилатеральної щодо травми кінцівки (ЗІК) оцінювали за шкалою Ashworth (**див. таблицю**). З метою стандартизації динаміки ПС ЗІК в експериментальних групах, так само як і в попередніх дослідженнях [25, 58], показники у кожній тварині апроксимовані шляхом рандомізованої інтерполяції за допомогою методу ковзного середнього між часовими точками їх вимірювання; відтворені індивідуальні значення ПС ЗІК у строки порівняння, статистичну значущість показників визначали за методом дискретного порівняння реальних значень у певні строки впродовж перших 2 міс спостереження.

Наявність тяжкого больового синдрому реєстрували на підставі виявлення аутофагії в експериментальної тварини.

Статистична обробка отриманих цифрових даних проведена у програмному пакеті Statistica 10.0 з використанням непараметричного U-тесту Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Результати оцінки достовірності

Шкала Ashworth для оцінки ПС на рівні досліджуваного суглоба кінцівки

Кількість балів	Клінічний еквівалент
0	Підвищення тону м'язів відсутнє
1	Легке підвищення тону м'язів, мінімальне напруження наприкінці пасивного руху у суглобі
2	Відчутне підвищення тону м'язів протягом усього об'єму пасивного руху; пасивні рухи можливі у повному обсязі
3	Значне підвищення тону м'язів, пасивні рухи обмежені
4	Пасивні рухи у суглобі неможливі, виражена ригідність кінцівки, згинальна чи розгинальна контрактура

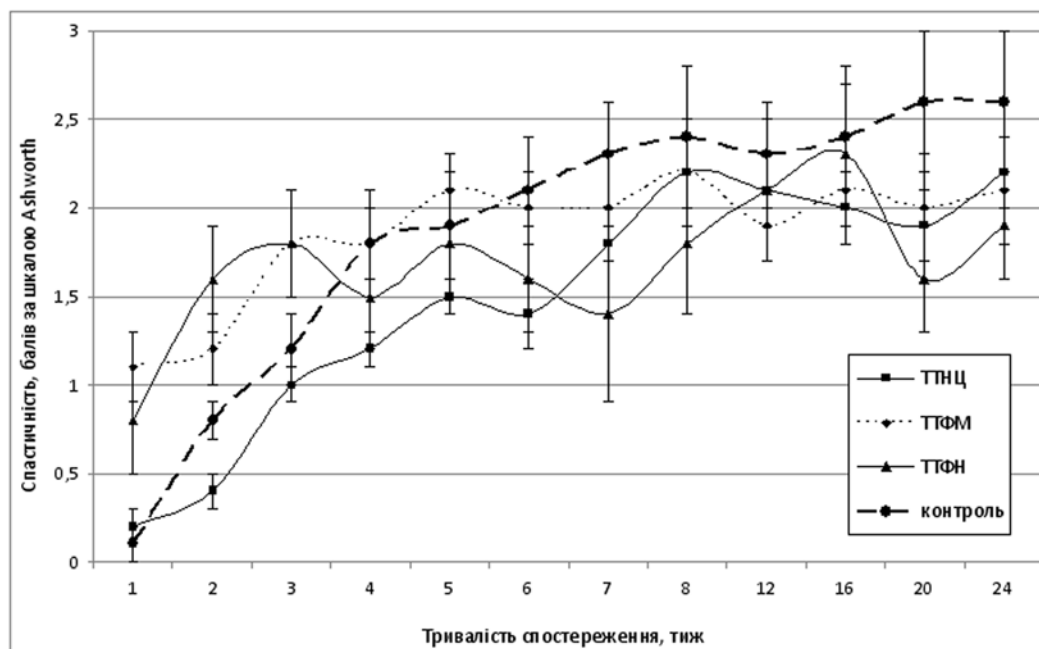
відмінностей між виборками представляли у вигляді значень показника p з звичним їх трактуванням. Різницю значень показника спастичності у різні строки спостереження у межах однієї групи оцінювали за Уїлкоксоном (Wilcoxon), вид і ступінь кореляції між тривалістю посттравматичного періоду (періоду спостереження) та значеннями ПС ЗІК — за ранговим коефіцієнтом Спірмена (Spearman). Непараметричний точний критерій Фішера використовували для аналізу відмінностей частоти (ризик виникнення) тяжкого больового синдрому між експериментальними групами.

Результати та їх обговорення. Найбільший приріст значень ПС у групі «контроль» спостерігали протягом 4 тиж — до (1,8±0,3) бала (за шкалою Ashworth, **див. рисунок**); протягом наступного місяця показник збільшувався до (2,3±0,3) бала ($p=0,043$ відносно показника на 12-му тижні), максимум реєстрували на 20-му тижні — (2,6±0,4) бала, до кінця експерименту — достовірних змін показника не було.

Динаміка значень ПС у групі «ТТНЦ» достовірно відрізнялася від такої в групі «контроль» протягом 2-го тижня: на 14-ту добу він становив у середньому (0,4±0,1) бала, в групі «контроль» — (0,8±0,1) бала ($p<0,01$). В період 1–5-го тижня спостерігали достовірне збільшення ПС до (1,5±0,1) бала, у групі «контроль» — (1,9±0,3) бала ($p=0,14$). Наступний період майже рівновеликого приросту відзначали протягом 6–8-го тижня — від (1,4±0,2) до (2,2±0,3) бала (різниця достовірна; $p=0,002$, $p=0,037$), протягом 8–20-го тижня — достовірно зменшення до (1,9±0,2) бала, далі — збільшення до (2,2±0,2) бала (24-й тиждень). На кінець 2, 4, 6, 7 і 20 тижнів фіксували максимальну різницю ПС між групами «ТТНЦ» та «контроль» (відповідно $p<0,01$; $p=0,09$; $p=0,07$; $p=0,05$; $p=0,09$). Загалом, середні значення ПС у групі «ТТНЦ» протягом усього періоду спостереження поступалося такому в групі «контроль», достовірно — на 14-ту добу.

У групі «ТТФМ» станом на 7, 14-ту та 21-шу добу ПС становив відповідно (1,1±0,2), (1,2±0,2) та (1,8±0,3) бала, в групі «контроль» — (0,1±0,1), (0,8±0,1) та (1,2±0,2) бала (відповідно $p<0,01$, $p=0,05$ та $p=0,05$). При цьому протягом перших двох тижнів експерименту у групі «ТТФМ» не було достовірних змін середнього ПС; значне достовірне його збільшення спостерігали впродовж 3-го тижня — до (1,8±0,8) бала; у подальшому — недостовірні коливання біля 2 балів; на 24-му тижні — (2,1±1,1) бала. Перехрест з кривою динаміки ПС в групі «контроль» відзначений на 4–6-му тижні спостереження, до кінця експерименту перевага ПС в групі «контроль» (максимальна на 20-му тижні, $p=0,2$) недостовірна. Достовірну перевагу ПС порівняно з таким в «ТТНЦ» виявляли протягом перших 6 тиж експерименту, з кінця 8-го тижня значення показника в обох групах рівновеликі.

У групі «ТТФН» динаміка ПС характеризувалася наявністю двох фаз. Для першої фази (1–2-й тиждень спостереження) характерний достовірний приріст значень показника — з (0,8±0,3) до (1,6±0,3) бала, впродовж другої — відсутність достовірних змін. Приріст значень ПС протягом 7–16-го тижня від (1,4±0,5) бала до максимуму — (2,3±0,4) бала наближався до достовірного ($p=0,08$), практично рівновелике зменшення протягом 17–20-го тижня було недостовірним



Динаміка середнього рівня ПС в експериментальних групах протягом періоду спостереження (пояснення в тексті).

($p=0,2$). Достовірну різницю з значеннями ПС в групі «контроль» виявляли протягом перших двох тижнів експерименту на користь групи «ТТФН», рівнозначність показників обох груп — на 4-му тижні, зближення значень — на 16-му; максимальну різницю — на 2-му ($p=0,01$, на користь групи «ТТФН»), 7-му ($p=0,11$, на користь групи «контроль») та 20-му ($p=0,08$, на користь групи «контроль») тижні. Значення ПС в групі «ТТФН» протягом періоду експерименту відрізнялися від таких в групі «ТТФМ» недостовірно, максимально — на 1-2, 5-му та 7-му тижні. Достовірну різницю з показником в групі «ТТНЦ» спостергали протягом 1-3-го тижня, у подальшому, особливо починаючи з 12-го тижня, значення ПС в групах «ТТНЦ», «ТТФМ» та «ТТФН» майже співпадали і відрізнялися від таких в групі «контроль».

У 20 (59%) тварин групи «ТТНЦ» протягом перших 2 міс експерименту виявляли гіперрефлексію м'язів-згиначів та привідних м'язів стегна, що трансформувалася у стійку спастичність з згинально-привідною установкою, згодом — контрактуру у кульшовому, меншою мірою — колінному суглобі, що тривала до кінця експерименту. Натомість, на рівні над'яtkово-гомількового суглоба протягом цього періоду переважав периферійний парез, що поступово, протягом 3-го місяця трансформувалася у типову спастичність. Важливо відзначити рівень розташування мотонейронів, що іннервують ці групи м'язів: мотонейрони литкового м'яза (найбільш концентровані у сегментах $L_{IV}-S_{II}$), розташовані каудальніше, ніж мотонейрони передньої та бічної (L_I-L_{IV} ; приведення стегна, згинання у кульшовому суглобі) і навіть задньої ($L_{IV}-S_I$; згинання у колінному суглобі, розгинання стегна*) групи м'язів стегна, що свідчило про інші, ніж реалізація локальних запальних реакцій, механізми формування феномену.

У групі «ТТФМ» згинально-привідна установка на рівні кульшового та колінного суглобів протягом 2-го місяця виявлена у 40% тварин, у групі «ТТФН» протягом перших тижнів — у 25% (2 тварини).

У інших тварин групи «ТТНЦ» ($n=14$) до кінця першого місяця експерименту виявляли спастичність у над'яtkово-гомільковому суглобі ($n=7$) або розгинальні автоматизми у межах над'яtkово-гомількового та колінного суглобів при різкому піднятті тазового кінця тулуба тварини за хвіст ($n=7$, проба "lift up").

У групі «контроль» тяжкий нейрогенний пост-травматичний больовий синдром (доконану аутофагію чи виражені дистрофічні зміни ЗІК) виявлений у 3 (18,75%) тварин, у групі «ТТНЦ» — у 9 (26,5%), у групі «ТТФМ» — в 1 (6%), у групі «ТТФН» — не було. При цьому не встановлений достовірний зв'язок ймовірності виникнення синдрому у жодній з експериментальних груп. Проте, в групі «ТТНЦ» больовий синдром виник у 9 (45%) з 20 тварин за наявності протягом перших 2 міс експерименту млявого парезу дистальних відділів ЗІК, що свідчило про вірогідну різницю частоти виникнення цього синдрому порівняно з такою у решти тварин «ТТНЦ» ($p=0,032$) та в групах «ТТФМ» ($p=0,015$) і «ТТФН» ($p=0,024$).

Потребують пояснення особливості динаміки спастичності у досліджуваних групах:

- достовірно уповільнення збільшення ПС у групі «ТТНЦ» протягом перших 2 міс, достовірно менше значення показника на 14-ту добу порівняно з таким в групі «контроль»;
- достовірно, практично рівновелике (на 7-му добу — 1 бал) переважання ПС в групі «ТТФМ», меншою мірою — «ТТФН», порівняно з таким в групах «контроль» та «ТТНЦ» протягом 3 тиж експерименту;

* У нашому дослідженні задіяні меншою мірою: розгинання стегна у тварин не спостерігали, спастичність згиначів колінного суглоба помірно виражена.

• відсутність динаміки ПС, починаючи з 3-го («ТТФН»), 4-го («ТТФМ») та 12-го («ТТНЦ») тижня експерименту на відміну від групи «контроль», для якої характерне достовірне неухильне збільшення показника до 20-го тижня.

Інтерпретацію цих особливостей будуватимемо на припущеннях щодо медіаторного та альтернативного, непрямого впливу трансплантатів на збудливість нейронів сусідніх ділянок СМ; непрямий вплив розглядатимемо через призму ангіогенних та прозапальних ефектів трансплантатів.

Можливі медіаторні впливи трансплантатів

З огляду на дані літератури щодо часових меж реалізації різних механізмів спастичності, провідними протягом перших тижнів після травми слід вважати зміни активності глутаматергічних впливів на мотонейронів [22], що є основою відновлення чутливості мотонейронів до дії медіаторних впливів збережених моносинаптичних чи альтернативних полісинаптичних супраспінальних входів, тобто, основою аутогенного, як правило, суттєво обмеженого відновлення функції денервованої кінцівки. На тлі цього процесу виникають спінальна дизрефлексія та інші, дотичні до спастичності, явища, що в сукупності визначають побічний, патологічний наслідок альтернативного налагодження передачі супраспінальних впливів на денервовані мотонейрони. На цьому та всіх подальших етапах роль ГАМК незмінна зменшення збудливості мотонейронів, антиспастичний та протибольовий ефект*.

Нюхова цибулина та фетальний мозочок є двокомпонентними медіаторними системами: перша містить мігруючі попередники ГАМК-ергічних нейронів та фіксовані глутаматергічні нейрони — мітральні та пучкові (tufted) клітини [52], друга, навпаки, містить здатні до обмеженої міграції попередники глутаматергічних нейронів і фіксовані дозріваючі ГАМК-ергічні клітини Пуркінє. Така особливість трансплантатів, на нашу думку, пояснює протилежний характер їх впливу на тонус м'язів ЗІК протягом перших 2 тиж травматичного процесу.

Так, у тварин групи «ТТНЦ» ранні прояви продуктивних рухових розладів у групах м'язів, що іннервуються мотонейронами близьких до трансплантата сегментів СМ (L_1-L_{III}), можуть бути пов'язані з дією фіксованих глутаматергічних нейронів нюхової цибулини, персистенцію яких виявляють протягом перших тижнів після трансплантації [59], особливо в центральних відділах трансплантата. Дистантний антиспастичний ефект у значної кількості тварин цієї групи може бути пов'язаний з ефектом мобільних попередників ГАМК-ергічних нейронів. В умовах інтактного зрілого головного мозку ці попередники мігрують з субвентрикулярної зони бічних шлуночків до нюхової цибулини у товщі рострального міграторного потоку на відстані, що вимірюють сантиметрами [52]. Міграція незрілих клітин нейроектодермального чи мезенхімального фенотипу з зони трансплантації у тканину СМ — доведений факт [35, 60], потребує певного часу, що може пояснити антиспастичний ефект у групі «ТТНЦ» лише на 2-му тижні після травми. Зважаючи на звичне обмеження тривалості життя новоутворених нейронів

нюхової цибулини [52], слід очікувати виснаження такого спекулятивного механізму їх антиспастичної дії, що означатиме спряжене у часі підвищення тонусу м'язів у дистальних відділах ЗІК, реєстроване нами впродовж експерименту. Оскільки у запропонованій патофізіологічній моделі ГАМК-ергічні прекурсорні водночас виявляють і антиалгічний вплив [61], зменшення їх популяції неодмінно позначатиметься виникненням больового синдрому саме у тварин за наявності особливої динаміки синдрому спастичності у дистальних відділах ЗІК протягом першого місяця після травми. Прогресування спастичності та вираженості больового синдрому у ЗІК спричиняє зменшення функціональної активності ЗІК. Трансплантовані у СМ незрілі клітини з такою самою інтенсивністю мігрують і у ростральному напрямку [35, 60], проте тут, за наявності всього спектру супра- та інтраспінальних зв'язків, їх вплив, ймовірно, компенсується, що на даний час не підтверджено.

На відміну від прекурсорів ГАМК-ергічних нейронів нюхової цибулини, попередники глутаматергічних нейронів кори мозочка в інтактних умовах мігрують на вкрай обмежену відстань (між шарами незрілої кори мозочка), причому за сприятливого тканинного оточення, наповненого достатньою кількістю необхідних репелентів чи атракторів [45, 46]. Якщо тканина зрілого СМ певною мірою може нагадувати астроцитарні тунелі рострального міграторного потоку, подібність її з тканиною незрілого мозочка в усіх відношеннях за очевидних причин мінімальна. Отже, ототожнювати міграційний потенціал цих двох видів прекурсорів неможливо, причому, результат такого порівняння не на користь прекурсорів мозочкового походження. Крім того, клітини Пуркінє на момент взяття тканини фетального мозочка незрілі, одразу після народження їх популяція зменшується шляхом апоптотичної елімінації, однією з умов якої є значні зміни факторного оточення [49]. З високою ймовірністю налаштованість незрілих клітин Пуркінє на такий механізм відбору може реалізуватися в умовах ТТФМ. Все це наводить на думку щодо глутаматергічного і слабого ГАМК-ергічного впливу трансплантата, передусім, на прилеглі ділянки СМ; отже, підвищення збудливості мотонейронів дистальних поперекових сегментів у ці строки спостереження у групі «ТТФМ» має іншу природу.

Достовірно вища функціональна активність на 7-му добу після ТТНЦ та ТТФМ у порівнянні з такою в контролі свідчить про позитивну на цьому етапі роль глутаматергічної підтримки збудливості мотонейронів L_1-L_{III} , відновлення їх чутливості до збережених супраспінальних впливів. Для реалізації функції на такому рівні (3 бали за шкалою Basso-Beattie-Bresnahan), за нашими даними, в усіх спостереженнях модельованої травми залучаються саме кульшовий та колінний суглоби.

Непрямі впливи трансплантатів на збудливість нейронів сусідніх ділянок спинного мозку

Зовсім інше поєднання функції та спастичності спостерігали протягом перших 2 тиж у тварин групи «ТТФН»: за нижчої, ніж в групах «ТТНЦ» та «ТТФМ»,

* можливі винятки: через зміни трансмембранного градієнту хлору дія ГАМК може мати деполаризуючий ефект [14].

функціональної активності ЗІК, ПС наближався до такого в групі «ТТФМ», що стосується дистантних відділів ЗІК.

Типова запальна реакція при ураженні СМ суттєво змінюється за наявності трансплантатів. Будь-який нейротрансплантат є тригером імунних реакцій [59], потенціює і подовжує запалення тканин у перифокальній зоні, що характеризується інфільтрацією нейтрофільними гранулоцитами, залученням макрофагів та мікроглоцитів, активацією астроцитарної глії, неоангіогенезом [27]. Мають значення й ангіогенні властивості трансплантатів. Так, ангіогенез у перифокальній зоні характеризується ранньою надмірною (у 1-й тиждень), подальшою деконструкцією та неповноцінним дозріванням збережених судин (до кінця 1-го місяця), їх відтермінованою деконструкцією з супутнім аутоімунним, згодом — ішемічним ураженням перифокальної зони (2–3-й місяць) [59, 61, 62]. Стимуляція ангіогенезу у найгострішому та ранньому періоді після травми може мати не лише позитивний метаболічний ефект, а й спричинити реперфузійне ураження [63, 64] або формування значної кількості новоутворених судин з неповноцінною бар'єрною функцією, тобто, потенціювати подальший аутоімунний процес. З високою вірогідністю з матеріалів, що використовували у дослідженні, концентрація основного ангіогенного фактору VEGF максимальна у тканині фетальної нирки, менша — зрілої нюхової цибулини, мінімальна — фетального мозочка [48, 65–68].

Наведені реакції впливають на збудливість нейронів СМ. Так, при реперфузії ішемізованої тканини мозку зменшується тривалість функціонального обороту (turnover) глутамінсинтетази на тлі ймовірного підвищення її активності; збільшення продукції глутаміну астроцитами зумовлює надмірну продукцію глутамату нейронами з усіма наслідками щодо збудливості локальних нейрональних мереж; пригнічення глутамінсинтетази мозку супроводжується нейропротекторним ефектом [69]. У коротких часових проміжках (до 10 діб) деякі запальні цитокіни (TNF- α , IL-1 α , IL-6, MIP-1 α) проявляють нейропротекторний ефект, нейротоксичний, у тому числі ексайтотоксичний — за тривалої експозиції [70]. Ексайтототоксичний вплив прозапальних чинників, у тому числі TNF- α , на мотонейрони за бічного аміотрофічного склерозу вважають одним з провідних факторів глутамат-опосередкованого збільшення спінальної дизрефлексії та спастичності [71]. Серед причин постаксонотомної загибелі поперекових мотонейронів розглядають NO-залежну глутаматну ексайтотоксичність, спричинену мікроглопатією [70]. Більшість прозапальних чинників (TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, LIF, CXCL1, CXCL12, CCL3, CCL5, простагландин E₂, ендотелін-1 тощо) справляють прямий чи опосередкований ексайтототоксичний вплив на спіноталамічні нейрони больового шляху [25, с. 492–497, 511, 514–519]. Доведеною вважають наявність у спектрі аутоімунних антитіл за різноманітних захворювань мозку таких, що збуджують глутаматні рецептори, тобто, справляють ексайтототоксичний вплив на відповідні нейрони [72–74].

При трансплантації апробованих у дослідженні видів біологічних тканин у зону травми мозочка най-

швидші темпи резорбції і, відповідно, найінтенсивнішу тканинну реакцію у товщі трансплантата спостерігали при ТТФН, менш інтенсивну — при ТТНЦ, найменшу — при ТТФМ. Натомість, найбільш висока аутоімунна агресія зафіксована щодо ТТФМ [59]. Це означає, що непрямі ексайтототоксичні впливи можуть реалізуватися, передусім, при ТТФН та ТТФМ.

Нейротоксичні впливи запальних цитокінів чи нейротропних антитіл можуть спричинити елімінацію нейронів травмованого СМ. Ексайтототоксичні впливи аналогічної природи, сприяючи на ранніх етапах травматичного процесу відновленню збудливості, на більших часових проміжках є вагомою причиною загибелі мотонейронів перифокальної зони. Обидва патофізіологічні механізми, сприяючи поступовому зменшенню популяції мотонейронів нижче рівня травми, обмежують прогрес як функції, так і спастичності ЗІК, стабілізуючи їх динаміку, найбільш виражено — у групах «ТТФМ» та «ТТНЦ».

Зазначені механізми елімінації вірогідно поширюються на сенситизовані (надмірно збудливі) спіноталамічні нейрони — патофізіологічний субстрат хронічного больового синдрому. За такої ситуації в групах «ТТФН» та «ТТФМ» вираженість цього ускладнення спінальної травми має бути найменшою. При ТТНЦ, згідно запропонованої моделі, виявлений тимчасовий ГАМК-ергічний ефект на нейрони СМ, у тому числі — на рухові та спіноталамічні нейрони, що зменшує ексайтотоксичну загибель цих клітинних популяцій. Тому при зменшенні ГАМК-ергічного впливу слід очікувати прогресування спастичності та больового синдрому, основними субстратами яких є збережені популяції спіноталамічних та рухових нейронів. За типового перебігу спінальної травми (група «контроль»), реалізується проміжний варіант, що проявляється відповідними показниками частоти спастичності та нейропатичного больового синдрому.

Важливо, що і спіноталамічні нейрони, і мотонейрони володіють механізмом слідової збудливості, перші — сенситизації, другі — формування платопотенціалів. Це необхідно, відповідно, для контекстуального запам'ятовування больового відчуття і точкового, чітко окресленого у часі підсилення електричного імпульсу до рівня, достатнього для активації м'яза. Звідси випливає висновок щодо розташування молекулярних систем спіноталамічних нейронів до формування стану тривалого збудження і збільшення ролі ексайтотоксичних механізмів в їх загибелі. З цієї позиції мотонейрони більш вразливі щодо елімінуючих впливів, реалізація яких меншою мірою залежить від рівня ГАМК-ергічної стимуляції. Отже, ГАМК-ергічний механізм може мати першочергове значення щодо збереження популяції спіноталамічних нейронів.

Не виключена також реалізація антиноцицептивних ефектів глутамату в умовах збільшення його концентрації, приміром, через активацію деяких метаболічних глутаматних рецепторів [75, 76]. Слід також мати на увазі, що в умовах пересічення лише половини поперекового спинного мозку депривація нейронів нижче рівня травми щодо серотоніну та норадреналіну неможлива [77]. Як за таких умов відбувається перебудова шляхів зазначеного медіаторного фенотипу щодо популяції мотонейронів та спіноталамічних нейронів, сьогодні невідомо.

З огляду на недостовірну різницю частоти виявлення тяжкого больового синдрому в експериментальних групах загалом, зумовленої, передусім, значною варіативністю величини груп, актуальними є подальші деталізовані дослідження перебігу цього ускладнення спінальної травми за аналогічних експериментальних умов.

Висновки. 1. Апробовані варіанти нейротрансплантації суттєво впливають на перебіг синдрому спастичності після травми СМ. Достовірне збільшення ПС реєстрували у групі «контроль» протягом 1–2-го та 5-го місяця, у групі «ТНЦ» — 1–2-го та 6-го місяця, у групі «ТФМ» — 3-го тижня, у групі «ТФН» — 2-го тижня. Достовірне зменшення ПС відзначали у групі «ТНЦ» протягом 5-го місяця.

2. Тривалу відсутність достовірних змін ПС виявляли, починаючи з 3-го («ТФН»), 4-го («ТФМ») чи 12-го («ТНЦ») тижня експерименту, на відміну від групи «контроль», для якої характерне достовірне неухильне збільшення показника до 20-го тижня.

3. На 7-му добу експерименту встановлене існування двох пар груп щодо рівня спастичності — «ТФМ» та «ТФН» (близько 1 бала за шкалою Ashworth), «ТНЦ» та «контроль» (близько 0 балів); протягом 2–4-го тижня відзначали три варіанти динаміки — «ТФМ» та «ТФН» (високий рівень спастичності), «контроль» (проміжний рівень) та «ТНЦ» (низький рівень).

4. Значення ПС в групах «ТФМ» і «ТФН» перевищували такі в групі «контроль» відповідно протягом 1–3-го та 1–2-го тижня; в групі «ТНЦ» — достовірно поступалися таким в групі «контроль» (2-й тиждень), «ТФМ» (1–6-й тиждень) та «ТФН» (1–3-й тиждень); в групах «ТФН» і «ТФМ» протягом періоду експерименту різнилися недостовірно; починаючи з 12-го тижня, значення ПС в групах «ТНЦ», «ТФМ» і «ТФН» майже співпадали, чим відрізнялися від таких в групі «контроль», особливо наприкінці експерименту: (2,6±0,4) бала («контроль»), (2,2±0,2) бала («ТНЦ»), (2,1±0,3) бала («ТФМ») та (1,9±0,3) бала («ТФН»).

5. У 59% тварин групи «ТНЦ» виникла рання спастичність з згинально-привідною установкою у кульшовому, меншою мірою — колінному суглобі на тлі м'явого парезу на рівні надп'яtkово-гомількового суглоба; аналогічну спастичну установку спостерігали у 40% тварин групи «ТФМ» (протягом 2-го місяця) та 25% тварин групи «ТФН» (протягом перших тижнів).

6. У групі «контроль» у віддаленому періоді тяжкий нейрогенний посттравматичний больовий синдром виник у 19% тварин, у групі «ТНЦ» — у 27% (45% тварин з ознаками м'явого парезу; ризик виникнення достовірно вищий у порівнянні з таким в групах «ТФМ» і «ТФН»); у групі «ТФМ» — у 6% (1 тварина), у групі «ТФН» — не було; різниця частоти виникнення больового синдрому між експериментальними групами загалом недостовірна.

Подяка

Автор висловлює подяку Н.Г. Драгунцовій за допомогу в опрацюванні первинних цифрових даних, представлених у роботі.

References

- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10(5):589-95. PMID:15471378.
- Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke : its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004;35(1):134-9. PMID:14684785.
- Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006;28(4):183-91. DOI:10.1080/09638280500158422. PMID:16467053.
- Maynard FM, Karunas RS, Waring WP. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71(8):566-9. PMID:2369291.
- Skold C, Levi R, Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Phys Med Rehabil.* 1999;80(12):1548-57. PMID:10597805.
- Walters JS, Sacks J, Othman R, Rakin AZ, Nemchausky B, Chintam R, Wheeler JS. A database of self-reported secondary medical problems among VA spinal cord injury patients: its role in clinical care and management. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39(1):53-61. PMID:11926327.
- Malhotra S, Pandyan AD, Day CR, Jones PW, Hermens H. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin Rehabil.* 2009;23(7):651-8. DOI:10.1177/0269215508101747. PMID:19470550.
- Hwang M, Zebracki K, Chlan KM, Vogel LC. Longitudinal changes in medical complications in adults with pediatric-onset spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2014;37(2):171-8. DOI:10.1179/2045772313Y.0000000150. PMID:24090490.
- Diong J, Harvey LA, Kwah LK, Eyles J, Ling MJ, Ben M, Herbert RD. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury — a prospective cohort study. *Spinal Cord.* 2012;50(8):579-84. DOI:10.1038/sc.2012.25. PMID:22450888.
- van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):13-8. DOI:10.1093/bja/aet123. PMID:23794640.
- Christensen MD, Hulsebosch C. Chronic central pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 1997;14(8):517-37. PMID:9300563.
- Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sørensen JC, Jensen TS, Werhagen L. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain.* 2014;15(1):40-8. DOI:10.1016/j.jpain.2013.09.008. PMID:24268112.
- Heckman CJ, Enoka RM. Motor unit. *Compr Physiol.* 2012;2(4):2629-82. DOI:10.1002/cphy.c100087. PMID:23720261.
- D'Amico JM, Condliffe EG, Martins KJB, Bennett DJ, Gorassini MA. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. *Front Int Neurosci.* 2014;8(Art.36):1-24. DOI:10.3389/fnint.2014.00036. PMID:24860447.
- Murray KC, Nakae A, Stephens MJ, Rank M, D'Amico J, Harvey PJ, Li X, Harris RL, Ballou EW, Anelli R, Heckman CJ, Mashimo T, Vavrek R, Sanelli L, Gorassini MA, Bennett DJ, Fouad K. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT_{2C} receptors. *Nature Med.* 2010;16(6):694-701. DOI:10.1038/nm.2160. PMID:20512126.
- Nardone R, Holler Y, Thomschewski A, Holler P, Lochner P, Golaszewski S, Brigo F, Trinka E. Serotonergic transmission after spinal cord injury. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(2):279-95. DOI:10.1007/s00702-014-1241-z. PMID:24866695.
- Di Narzo AF, Kozlenkov A, Ge Y, Zhang B, Sanelli L, May Z, Li Y, Fouad K, Cardozo C, Koonin EV, Bennett DJ, Dracheva S. Decrease of mRNA editing after spinal cord injury is caused by down-regulation of ADAR2 that is triggered by inflammatory response. *Sci Rep.* 2015;5(Art.12615):1-15. DOI:10.1038/srep12615. PMID:26223940.
- Ren L-Q, Wienecke J, Chen M, Møller M, Hultborn H, Zhang M. The time course of serotonin 2C receptor expression after spinal transection of rats: an immunohistochemical study.

- Neuroscience*. 2013;236:31-46. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.12.063. PMID:23337537.
19. Burns CM, Chu H, Rueter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, Emeson RB. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature*. 1997;387(6630):303-8. PMID:9153397.
 20. Niswender CM, Copeland SC, Herrick-Davis K, Emeson RB, Sanders-Bush E. RNA editing of the human serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor silences constitutive activity. *J Biol Chem*. 1999;274(14):9472-8. PMID:10092629.
 21. Wienecke J, Westerdahl A-C, Hultborn H, Kiehn O, Ryge J. Global gene expression analysis of rodent motor neurons following spinal cord injury associate molecular mechanisms with development of postinjury spasticity. *J Neurophysiol*. 2010;103(2):761-78. DOI:10.1152/jn.00609.2009. PMID:19939961.
 22. Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord*. 2004;42(7):383-95. DOI:10.1038/sj.sc.3101603. PMID:15037862.
 23. Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Takashina M, Hagihira S, Shibata M, Ueda K, Mashimo T. Serotonin2C receptor mRNA editing in neuropathic pain model. *Neurosci Res*. 2008;60(2):228-31. PMID:18045717.
 24. Nakae A, Nakai K, Tanaka T, Hosokawa K, Mashimo T. Serotonin 2C receptor alternative splicing in a spinal cord injury model. *Neurosci Lett*. 2013;532:49-54. DOI:10.1016/j.neulet.2012.10.034. PMID:23123772.
 25. Tsybaliuk VI, Medvediev VV. *Spinnoj mozg. Elegia nadezhdy [Spinal cord. Elegy of hope]*. Vinnitsa: Nova Knyga; 2010. Russian.
 26. Praet J, Santermans E, Daans J, Le Blon D, Hoornaert C, Goossens H, Hens N, Van der Linden A, Berneman Z, Ponsaerts P. Early inflammatory responses following cell grafting in the CNS trigger activation of the subventricular zone: a proposed model of sequential cellular events. *Cell Transplant*. 2015;24(8):1481-92. DOI:10.3727/096368914X68280. PMID:25197881.
 27. Le Blon D, Hoornaert C, Detrez JR, Bevers S, Daans J, Goossens H, De Vos WH, Berneman Z, Ponsaerts P. Immune remodelling of stromal cell grafts in the central nervous system: therapeutic inflammation or (harmless) side-effect? *J Tissue Eng Regen Med*. 2016 [Epub ahead of print], DOI:10.1002/term.2188. PMID:27320821.
 28. Wu J, Sun T, Ye C, Yao J, Zhu B, He H. Clinical observation of fetal olfactory ensheathing glia transplantation (OEGT) in patients with complete chronic spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2012;21(Suppl.1):33-7. DOI:10.3727/096368912X633743. PMID:22507678.
 29. van Gorp S, Leerink M, Kakinohana O, Platoshyn O, Santucci C, Galik J, Joosten EA, Hruska-Plochan M, Goldberg D, Marsala S, Johe K, Ciacci JD, Marsala M. Amelioration of motor/sensory dysfunction and spasticity in a rat model of acute lumbar spinal cord injury by human neural stem cell transplantation. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(Art.57):1-22. DOI:10.1186/s12019. PMID:23710605.
 30. Hofstetter CP, Holmström NAV, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, Wiesenfeld-Hallin Z, Kurpad SN, Frisén J, Olson L. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nature Neurosci*. 2005;8(3):346-53. DOI:10.1038/nn1405. PMID:15711542.
 31. Hendricks WA, Pak ES, Owensby JP, Menta KJ, Glazova M, Moretto J, Hollis S, Brewer KL, Murashov AK. Predifferentiated embryonic stem cells prevent chronic pain behaviors and restore sensory function following spinal cord injury in mice. *Mol Med*. 2006;12(1-3):34-46. DOI:10.2119/2006-00014. Hendricks. PMID:16838066.
 32. Macias MY, Syring MB, Pizzi MA, Crowe MJ, Alexanian AR, Kurpad SN. Pain with no gain: Allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2006;201(2):335-48. DOI:10.1016/j.expneurol.2006.04.035. PMID:16839548.
 33. Lee JW, Jergova S, Furmanski O, Gajavelli S, Sagen J. Predifferentiated GABAergic neural precursor transplants for alleviation of dysesthetic central pain following excitotoxic spinal cord injury. *Front Physiol*. 2012;3(Art.167):1-12. DOI:10.3389/fphys.2012.00167. PMID:22754531.
 34. Luo Y, Zou Y, Yang L, Liu J, Liu S, Liu J, Zhou X, Zhang W, Wang T. Transplantation of NSCs with OECs alleviates neuropathic pain associated with NGF downregulation in rats following spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 2013;549:103-8. DOI:10.1016/j.neulet.2013.06.005. PMID:23791854.
 35. Piltti K, Salazar D, Uchida N, Cummings BJ, Anderson AJ. Safety of human neural stem cell transplantation in chronic spinal cord injury. *Stem Cell Transl Med*. 2013;2:961-74. DOI:10.5966/sctm.2013-0064. PMID:24191264.
 36. Roh DH, Seo MS, Choi HS, Park SB, Han HJ, Beitz AJ, Kang KS, Lee JH. Transplantation of human umbilical cord blood or amniotic epithelial stem cells alleviates mechanical allodynia after spinal cord injury in rats. *Cell Transplant*. 2013;22(9):1577-90. DOI:10.3727/096368912X659907. PMID:23294734.
 37. Watanabe S, Uchida K, Nakajima H, Matsuo H, Sugita D, Yoshida A, Honjoh K, Johnson WE, Baba H. Early transplantation of mesenchymal stem cells after spinal cord injury relieves pain hypersensitivity through suppression of pain-related signaling cascades and reduced inflammatory cell recruitment. *Stem Cells*. 2015;33(6):1902-14. DOI:10.1002/stem.2006. PMID:25809552.
 38. Yao Z-G, Sun X-L, Li P, Liu H-L, Xi Z-Q, Zheng Z-H. Neural stem cells transplantation alleviate the hyperalgesia of spinal cord injured (SCI) associated with down-regulation of BDNF. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):404-12. PMID:25785011.
 39. Hua R, Li P, Wang X, Yang J, Zheng P, Niu X, Li Y, An Y. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy. *Pain Physician*. 2016;19(4):E659-67. PMID:27228535.
 40. Youseffard M., Nasirinezhad F., Manaheji HS, Janzadeh A, Hosseini M, Keshavarz M. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(Art.36):1-14. DOI:10.1186/s13287-016-0295-2. PMID:26957122.
 41. Myers SA, Bankston AN, Burke DA, Ohri SS, Whitemore SR. Does the preclinical evidence for functional remyelination following engraftment into the injured spinal cord support progression to clinical trials? *Exp Neurol*. 2016 [Epub ahead of print], Apr. 13: pii: S0014-4886(16)30089-9. DOI:10.1016/j.expneurol.2016.04.009. PMID:27085393.
 42. Dobkin BH. Recommendations for publishing case studies of cell transplantation for spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(8):687-91. DOI:10.1177/1545968310377508. PMID:20921329.
 43. Siebert JR, Eade AM, Osterhout DJ. Biomaterial approaches to enhancing neurorestoration after spinal cord injury: strategies for overcoming inherent biological obstacles. *BioMed Res Int*. 2015;2015(Art. ID 752572):1-20. DOI: org/10.1155/2015/752572. PMID:26491685.
 44. Steeves JD. Bench to bedside: challenges of clinical translation. *Prog Brain Res*. 2015;218:227-39. DOI:10.1016/bs.pbr.2014.12.008. PMID:25890140.
 45. Chang JC, Leung M, Gokozan HN, Gygli PE, Catacutan FP, Czeisler C, Otero JJ. Mitotic events in cerebellar granule progenitor cells that expand cerebellar surface area are critical for normal cerebellar cortical lamination in mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(3):261-72. DOI:10.1097/NEN.0000000000000171. PMID:25668568.
 46. Marzban H., Del Bigio MR, Alizadeh J, Ghavami S, Zachariah RM, Rastegar M. Cellular commitment in the developing cerebellum. *Front Cell Neurosci*. 2015;8(Art. 450):1-26. DOI:10.3389/fncel.2014.00450. PMID:25628535.
 47. Hoshino M. Neuronal subtype specification in the cerebellum and dorsal hindbrain. *Dev Growth Differ*. 2012;54(3):317-26. DOI:10.1111/j.1440-169X.2012.01330.x. PMID:22404503.
 48. Sentilhes L, Michel C, Lecourtis M, Cateau J, Bourgeois P, Laudenbach V, Marret S, Laquerriere A. Vascular endothelial growth factor and its high-affinity receptor (VEGFR-2) are highly expressed in the human forebrain and cerebellum during development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(2):111-28. DOI:10.1097/NEN.0b013e3181ccc9a9. PMID:20084021.
 49. Jankowski J, Miething A, Schilling K, Oberdick J, Baader S. Cell death as a regulator of cerebellar histogenesis and compartmentation. *Cerebellum*. 2011;10(3): 373-92. DOI:10.1007/s12311-010-0222-5. PMID:20941559.

50. Kilpatrick DL, Wang W, Gronostajski R, Litwack ED. Nuclear factor I and cerebellar granule neuron development: an intrinsic-extrinsic interplay. *Cerebellum*. 2012;11(1):41-9. DOI:10.1007/s12311-010-0227-0. PMID:22548229.
51. De Luca A, Cerrato V, Fuca E, Parmigiani E, Buffo A, Leto K. Sonic hedgehog patterning during cerebellar development. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(2):291-303. DOI:10.1007/s00018-015-2065-1. PMID:26499980.
52. Nagayama S, Homma R, Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front Neural Circuits*. 2014;8(Art. 98):1-19. DOI:10.3389/fncir.2014.00098. PMID:25232305.
53. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(1):9-15. PMID:15090854.
54. Reidy KJ, Rosenblum ND. Cell and molecular biology of kidney development. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):321-37. DOI:10.1016/j.semnephrol.2009.03.009. PMID:19615554.
55. Woolf AS, Gnudi L, Long DA. Roles of angiopoietins in kidney development and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):239-44. DOI:10.1681/ASN.2008020243. PMID:18799719.
56. Halt KJ, Parssinen HE, Junttila SM, Saarela U, Sims-Lucas S, Koivunen P, Myllyharju J, Quaggin S, Skovorodkin IN, Vainio SJ. CD146+ cells are essential for kidney vasculature development. *Kidney Int*. 2016;90(2):311-24. DOI:10.1016/j.kint.2016.02.021. PMID:27165833.
57. Hu Y, Gomez A, Sequeira-Lopez MLS. Hemovascular progenitors in the kidney require sphingosine-1-phosphate receptor 1 for vascular development. *J Am Soc Nephrol*. 2015;27(7):1984-95. DOI:10.1681/ASN.2015060610. PMID:26534925.
58. Tsybaliuk V, Medvediev V, Semenova V, Grydina N, Senchuk Yu, Velychko O, Dychko S, Vaslovych V. [The model of lateral spinal cord hemisection. Part I. The technical, pathomorphological, clinical and experimental peculiarities]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2016;(2):18-27. Ukrainian.
59. Tsybaliuk VI, Medvediev VV. Ce.re.bellum, abo mozochok [Cerebellum]. Vynnytsa: Nova Knyga; 2010. Ukrainian.
60. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Schut D, Fehlings MG. Synergistic effects of transplanted adult neural stem/progenitor cells, chondroitinase, and growth factors promote functional repair and plasticity of the chronically injured spinal cord. *J Neurosci*. 2010;30(5):1657-76. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3111-09.2010. PMID:20130176.
61. Ng MTL, Stammers AT, Kwon BK. Vascular disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury. *Transl Stroke Res*. 2011;2(4):474-91. DOI:10.1007/s12975-011-0109-x. PMID:22448202.
62. Yu SW, Friedman B, Cheng Q, Lyden PD. Stroke-evoked angiogenesis results in a transient population of microvessels. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(4):755-63. DOI:10.1038/sj.cbfm.9600378. PMID:16883352.
63. Casella GTB, Marcillo A, Bunge MB, Wood PM. New vascular tissue rapidly replaces neural parenchyma and vessels destroyed by a contusion injury to the rat spinal cord. *Exp Neurol*. 2002;173(1):63-76. DOI:10.1006/exnr.2001.7827. PMID:11771939.
64. Chi OZ, Hunter C, Liu X, Weiss HR Effects of anti-VEGF antibody on blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 2007;204(1):283-87. DOI:10.1016/j.expneurol.2006.11.001. PMID:17188266.
65. Ng Y-S, Rohan R, Sunday ME, Demello DE, D'Amore PA. Differential expression of VEGF isoforms in mouse during development and in the adult. *Dev Dyn*. 2001;220(2):112-21. DOI:10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1093>3.0.CO;2-D. PMID:11169844.
66. De Almodovar CR, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev*. 2009;89(2):607-48. DOI:10.1152/physrev.00031.2008. PMID:19342615.
67. Hou Y, Shin Y-J, Han EJ, Choi J-S, Park J-M, Cha J-H, Choi J-Y, Lee M-Y. Distribution of vascular endothelial growth factor receptor-3/Flt4 mRNA in adult rat central nervous system. *J Chem Neuroanat*. 2011;42(1):56-64. DOI:10.1016/j.jchemneu.2011.06.001. PMID:21703344.
68. Muhl L, Moessinger C, Adzemovic MZ, Dijkstra MH, Nilsson I, Zeitelhofer M, Hagberg CE, Huusko J, Falkevall A, Ylä-Herttuala S, Eriksson U. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-B and its receptor (VEGFR1) in murine heart, lung and kidney. *Cell Tissue Res*. 2016;365(1):51-63. DOI:10.1007/s00441-016-2377-y. PMID:26928042.
69. Jeitner TM, Battaile K, Cooper AJL. Critical evaluation of the changes in glutamine synthetase activity in models of cerebral stroke. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2544-56. DOI:10.1007/s11064-015-1667-1. PMID:26233464.
70. Pajer K, Feichtinger G, Márton G, Sabitzer S, Klein D, Redl H, Nográdi A. Cytokine signaling by grafted neuroectodermal stem cells rescues motoneurons destined to die. *Exp Neurol*. 2014;261:180-9. DOI:10.1016/j.expneurol.2014.05.026. PMID:24907401.
71. Centonze D. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity nervous pathways. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl.1):6-8. DOI:10.1159/000367615. PMID:25278116.
72. Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol*. 2011;95(3):301-33. DOI:10.1016/j.pneurobio.2011.08.008. PMID:21889967.
73. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: Anti-AMPA-GluR3 antibodies, Anti-NMDA-NR1 antibodies, Anti-NMDA-NR2A/B antibodies, Anti-mGluR1 antibodies or Anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: Epilepsy, Encephalitis, Cerebellar Ataxia, Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, Schizophrenia, Mania or Stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate Blood Brain Barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and Ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm*. 2014;121(8):1029-75. DOI:10.1007/s00702-014-1193-3. PMID:25081016.
74. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR, Antibody-associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure*. 2016;41:26-41. DOI:10.1016/j.seizure.2016.07.002. PMID:27450643.
75. Palazzo E, de Novellis V, Rossi F, Maione S. Spinal metabotropic glutamate receptor subtype 8: a switch to turn off pain. *Amino Acids*. 2014;46(6):1441-8. DOI:10.1007/s00726-014-1703-5. PMID:24623118.
76. Palazzo E, Marabese I, Luongo L, Guida F, de Novellis V, Maione S. Nociception modulation by supraspinal group III metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem*. 2016 [Epub ahead of print]. DOI:10.1111/jnc.13725. PMID:27363363.
77. Camand E, Morel M-P, Faissner A, Sotelo C, Dusart I. Long-term changes in the molecular composition of the glial scar and progressive increase of serotonergic fibre sprouting after hemisection of the mouse spinal cord. *Eur J Neurosci*. 2004;20(5):1161-76. DOI:10.1111/j.1460-9568.2004.03558.x. PMID:15341588.

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.714.3-006:616.833.15

Методи профілактики та лікування підапоневротичного скупчення спинномозкової рідини у ранньому післяопераційному періоді в хірургії менингіом основи черепаОбливач А.А.^{1,2}¹ Відділення судинної нейрохірургії, Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Київ, Україна² Кафедра нейрохірургії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, УкраїнаНадійшла до редакції 11.12.16.
Прийнята до публікації 30.03.17.**Адреса для листування:**Обливач Андрій Анатолійович,
Відділення судинної нейрохірургії,
Київська міська клінічна лікарня
швидкої медичної допомоги, вул.
Братиславська, 3, Київ, Україна,
02166, e-mail: oblyvacht@ukr.net**Мета дослідження:** вивчення причин післяопераційного підапоневротичного скупчення спинномозкової рідини (СМР), удосконалення методик герметизації хірургічної рани, розробка чіткого алгоритму лікувальних заходів, спрямованих на усунення ускладнення.**Матеріали і методи дослідження.** За період з 2004 по 2016 р. у нейрохірургічному відділенні лікували 197 пацієнтів з приводу менингіоми основи черепа, у яких виконані 207 хірургічних втручань. У 88 (44,6%) хворих виявлено менингіому передньої черепної ямки (ПЧЯ), у 73 (37,0%) — середньої черепної ямки (СЧЯ), у 36 (18,4%) — задньої черепної ямки (ЗЧЯ). Вік пацієнтів від 17 до 74 років, у середньому 45 років; чоловіків — 107 (54,3%), жінок — 90 (45,7%).

З метою ретельної герметизації твердої оболонки головного мозку (ТОГМ) використовували методику формування перикраніального клаптя, фрагменти апоневрозу, вільні фрагменти м'яза та жирової тканини, медичні однокомпонентні клеї ціанакрилати «Сульфакрилат» та «Epiglu».

Результати. Проаналізоване 161 спостереження видалення менингіоми ПЧЯ та СЧЯ. Підапоневротичне накопичення СМР в різні строки раннього післяопераційного періоду спостерігали у 32 (19,8%) хворих. «Лікворна подушка» в ділянці ЗЧЯ виникла у 2 пацієнтів, зникла самостійно.

Критерієм включення у дослідження була наявність підшкірного скупчення СМР за даними візуального та пальпаторного контролю рани з 2-ї доби після операції. Проаналізовані основні причини виникнення підапоневротичного скупчення СМР. Для його профілактики брали до уваги особливості формування м'якотканинного клаптя, трепанації черепа, розсічення та герметизації ТОГМ, зашивання операційної рани.

Визначені основні методи корекції ускладнення: накладання стисної пов'язки, черезшкірна аспірація СМР, використання еластичних бинтів, підшкірної та люмбальної дренажних систем, повторної ревізії та герметизації рани. Встановлені чіткі строки використання зазначених методик.

Висновки. 1. Основними причинами виникнення псевдоменингоцеле в ранньому періоді після операції є підвищений тиск СМР та дефект ТОГМ. 2. Навіть за ретельного зашивання операційної рани з використанням загальноприйнятих методів герметизації ТОГМ в ділянці трепанації можливе підапоневротичне скупчення СМР, частіше в лобовій ділянці внаслідок еластичності м'якотканинного клаптя та відсутності в його складі м'язового шару. 3. Поява «лікворної подушки» в ранньому післяопераційному періоді потребує вжиття невідкладних заходів, що сприятиме усуненню ускладнення у короткі строки.**Ключові слова:** менингіома; основа черепа; підапоневротичне скупчення спинномозкової рідини; псевдоменингоцеле.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):22-6.

Methods for prophylaxis and treatment of subcutaneous cerebrospinal fluid accumulation in the early postoperative period after surgery of skull base meningiomasAndrii A. Oblyvach^{1,2}¹ Department of Vascular Neurosurgery, Kyiv Municipal Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine² Department of Neurosurgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, UkraineReceived, December 11, 2016.
Accepted, March 30, 2017.**The objective** of the study was to investigate the causes of postoperative subcutaneous accumulation of cerebrospinal fluid (CSF), improvement of techniques of surgical wound sealing, and the development of a clear algorithm for therapeutic manipulation aimed at eliminating this complication.**Materials and methods.** During the period from 2004 to 2016 at the Neurosurgery Department of Hospital 196 patients with skull base meningiomas were treated, of which 207 operations were performed.

Eighty-eight (44.6%) patients had anterior meningiomas, 73 patients had medium and 36 patients had posterior fossa meningiomas. The patients' age ranged from 17 to 74 years (mean age 45 years). There were 107 (54.3%) males and 90 (45.7%) females.

In order to seal the dura mater for small defects pericranial flaps and aponeurosis fragments as well as muscle and fat tissue fragments and monocomponent medical cyanoacrylate glues as Sulfakrilat and Epiglu were used.

Address for correspondence:

Andrii Oblyvach, Department of Vascular Neurosurgery, Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital, 3 Bratislavskaya St, Kiev, Ukraine, 02166, e-mail: oblyvacht@ukr.net

Result. We analyzed the data of 161 observations of postcranial fossa and medium fossa meningiomas. Subaponeurotic CSF accumulation in the early postoperative period was revealed in 32 (19.8%) patients. Thirty-two patients had anterior fossa pseudomeningocele eliminated spontaneously. The inclusion criterion was the presence of subcutaneous CSF accumulation since 2nd day by imaging and palpatory data. The paper analyzed the main causes of subaponeurotic CSF accumulation after surgery. Features of soft tissue flapping, craniotomy, resection and sealing of the dura, suturing the surgical wound were important for its prevention.

The paper determines the basic methods for medical and surgical correction of complications following as: a pressure bandage, percutaneous aspiration of cerebrospinal fluid syringe, the use of elastic bandages, hypodermic and lumbar drainage, wound revision and sealing.

Conclusion. 1. The main reasons for meningocele in the early postoperative period were increased pressure of cerebrospinal fluid and dura mater defect. 2. Even with careful suturing wounds using known methods for dura mater sealing, in the area of craniotomy subaponeurotic accumulation of fluid can occur, mostly in the frontal area due to the elasticity of soft tissue grafts and lack of muscle layer. 3. Pseudomeningocele in the early postoperative period requires all necessary surgical and medical methods for this complication early removing.

Keywords: meningioma; skull base; subcutaneous accumulation of cerebrospinal fluid; pseudomeningocele.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):22-6.

Методы профилактики и лечения подапонеуротического скопления спинномозговой жидкости в раннем послеоперационном периоде в хирургии менингиом основания черепа

Обльвач А.А.^{1,2}

¹ Отделение сосудистой нейрохирургии, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Киев, Украина

² Кафедра нейрохирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 11.12.16.
Принята к публикации 30.03.17.

Адрес для переписки:

Обльвач Андрей Анатольевич, Отделение сосудистой нейрохирургии, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, ул. Братиславская, 3, Киев, Украина, 02166, e-mail: oblyvacht@ukr.net

Цель исследования: изучение причин послеоперационного подапонеуротического скопления спинномозговой жидкости (СМЖ), усовершенствование методик герметизации хирургической раны, разработка четкого алгоритма лечебных манипуляций, направленных на устранение осложнения.

Материалы и методы. За период с 2004 по 2016 г. в нейрохирургическом отделении лечили 197 пациентов по поводу менингиомы основания черепа, у которых выполнены 207 хирургических вмешательств. У 88 больных выявлена менингиома передней, у 73 — средней, у 36 — задней черепной ямки. Возраст пациентов от 17 до 74 лет; мужчин — 107 (54,3%), женщин — 90 (45,7%).

В целях герметизации твердой оболочки головного мозга (ТОГМ) использовали фрагменты апоневроза и надкостницы, жировой ткани, однокомпонентные медицинские клеи цианакрилаты «Сульфакрилат» и «Epi glue».

Результаты. Проанализировано 161 наблюдение удаления менингиомы передней и средней черепной ямок. Подкожное скопление СМЖ в разные сроки раннего послеоперационного периода возникло у 32 (19,8%) больных. «Ликворная подушка» в области задней черепной ямки возникла у 2 пациентов, исчезла самостоятельно.

Критерием включения в исследование было наличие подапонеуротического скопления СМЖ по данным визуального и пальпаторного контроля раны со 2-х суток после операции. Проанализированы основные причины возникновения осложнения. В целях его профилактики учитывали особенности формирования кожного лоскута, трепанации черепа, вскрытия и герметизации ТОГМ, зашивания операционной раны.

Определены основные методы коррекции осложнения: наложение давящей повязки, чрескожная аспирация СМЖ, использование эластичных бинтов, подкожной и люмбальной дренажных систем, повторная ревизия раны. Установлены четкие сроки использования приведенных методик.

Выводы. 1. Основными причинами возникновения псевдоменингоцеле в раннем послеоперационном периоде являются повышенное давление СМЖ и дефект ТОГМ. 2. Даже при тщательном зашивании операционной раны с использованием общепринятых методик герметизации ТОГМ в области трепанации возможно подапонеуротическое скопление СМЖ, чаще в лобной области вследствие эластичности мягкотканного лоскута и отсутствия в его составе мышечного слоя. 3. Образование «ликворной подушки» в раннем послеоперационном периоде требует применения неотложных мер, что будет способствовать устранению осложнения в короткие сроки.

Ключевые слова: менингиома; основание черепа; подапонеуротическое скопление спинномозговой жидкости; псевдоменингоцеле.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):22-6.

Вступ. Підпапоневротичне скупчення СМР (так звана «лікворна подушка», псевдоменингоцеле — ПМЦ) є одним з можливих ускладнень в ранньому післяопераційному періоді в хірургії новоутворень основи черепа. Це зумовлене, насамперед, тим, що такі операції завжди супроводжуються широким розкриттям базальних лікворних цистерн та технічними труднощами герметизації ТОГМ. Це ускладнення виникає незважаючи на ретельне зашивання хірургічної рани.

Вперше про спінальне ПМЦ під назвою "meningocele spurium", "pseudo cyst" автори повідомили у 1946 р. [1]; поняття "псевдоменингоцеле" почали використовувати з 1968 р. [2]. У більшості джерел літератури використовують цей термін для визначення спінальної локалізації процесу.

Післяопераційне накопичення СМР у м'яких тканинах зумовлене градієнтом між пульсовим тиском СМР та інтерстиційним тиском позамозкових м'яких тканин [3].

У найближчому періоді після хірургічного втручання ПМЦ частіше самостійно розсмоктується, проте, при формуванні фіброзної капсули цей процес уповільнюється, що зумовлює все більше накопичення СМР. Клінічним проявом є головний біль (особливо у положенні стоячи), що є наслідком зменшення об'єму СМР та виникнення внутрішньочерепної гіпотензії. При цьому комунікативний канал, як правило, містить тканинний клапоть-клапан, що забезпечує рух СМР у період систоли лише в одному напрямку — зовнішньому [4].

Після резекції у 22 хворих клиноїдальної менингоми великих розмірів ПМЦ утворилося у 36,3% спостережень, воно розсмоктувалось в умовах консервативного лікування (механічне стискання, використання замінників колагену) протягом 5 тиж [5]. Причиною утворення ПМЦ автори вважали використання розширених доступів (pterygion, frontoorbital, frontoorbitalzygomatic) до основи черепа з резекцією певних ділянок ТОГМ разом з пухлиною.

В іншому повідомленні, ПМЦ ускладнило резекцію медіальної сфеноїдальної менингоми у 20% пацієнтів [6]. Консервативне лікування передбачало механічне стискання та призначення ацетазоламіду (250 мг через 6 год протягом 2 тиж).

Дещо менша частота ПМЦ (6,5%) відзначена після резекції медіальної сфеноїдальної менингоми у 108 хворих [7]. Автори не вказали методи усунення проблеми.

Схеми лікування при ПМЦ різні, особливо за відсутності симптомів. Вважають, що за невеликих ПМЦ лікування не потрібне [5, 6]; за більших ПМЦ пропонують евакуацію назовні або хірургічне втручання з метою реконструкції ТОГМ [1, 7]. Звертає увагу мала кількість повідомлень в літературі, присвячених цій проблемі, відсутність рекомендацій щодо лікувальної тактики. Можливо, це пов'язане з тим, що більшість авторів не вважають ПМЦ загрозливим ускладненням. Проте, проблема існує і потребує детального вивчення. За умови вчасного усунення ПМЦ тяжких негативних наслідків немає. За відсутності належної уваги можливі складнощі загоєння рани та виникнення гнійно-запальних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення причин виникнення післяопераційного підшкірного скупчення СМР в хірургії менингоми основи черепа, розробка ефективної методики його усунення.

Завданням дослідження було вдосконалення методик герметизації хірургічної рани як профілактичних заходів та розробка чіткого алгоритму лікувальних заходів, спрямованих на швидке усунення даного ускладнення.

Матеріали і методи дослідження. За період з 2004 по 2016 р. у нейрохірургічному відділенні лікували 197 пацієнтів з приводу менингоми основи черепа, у яких виконані 207 хірургічних втручань. У 88 (44,6%) хворих виявлені менингоми ПЧЯ, у 73 (37,0%) — СЧЯ, у 36 (18,4%) — ЗЧЯ. Вік пацієнтів від 17 до 74 років, у середньому 45 років. Чоловіків — 107 (54,3%), жінок — 90 (45,7%).

Всім пацієнтам проведено загальноклінічне, неврологічне, нейроофтальмологічне, отоневрологічне та лабораторне обстеження. Інтраскопична діагностика здійснена з використанням МРТ і СКТ головного мозку та МР-ангіографії. Під час виконання хірургічного втручання використовували хірургічний мікроскоп, електротрепан, ультразвуковий аспіратор, набір мікроінструментів та мозкових ретракторів. Інтраопераційно проводили моніторинг функції черепних нервів з використанням електричного стимулятора, а також доплер-контроль магістральних судин мозку.

З метою ретельної герметизації ТОГМ використовували методику формування перикраніального клаптя, фрагменти апоневрозу, вільні фрагменти м'яза та жирової тканини пацієнта, медичні однокомпонентні клеї ціанакрилати «Сульфакрилат» та "EpiGlue".

Результати та їх обговорення. Проаналізоване 161 спостереження видалення менингоми основи черепа ПЧЯ та СЧЯ. Накопичення СМР у різні строки раннього післяопераційного періоду спостерігали у 32 (19,8%) хворих. Критерієм включення у дослідження була візуальна та пальпаторна оцінка рани з 2-ї доби після операції.

При хірургічних втручаннях на ЗЧЯ накопичення СМР за межами кістки візуалізували лише за даними контрольної МРТ (СКТ). М'язовий шар шийно-потилічної ділянки не дає можливості його пальпації. «Лікворна подушка» в цій ділянці з часом зникає самостійно. Винятком можуть бути тільки спостереження за наявності після операції гідроцефалії, при цьому порожнина зникає після корекції тиску СМР (встановлення лікворного шунта тощо). Тому у дослідженні аналізували результати хірургії на ПЧЯ та СЧЯ.

Питання герметизації ТОГМ та зашивання операційної рани обговорювали ще на етапі планування хірургічного доступу. Розріз шкіри голови має відповідати таким вимогам: а) бути достатнім для адекватної трепанації черепа, б) бути раціональним для швидкого загоєння рани з огляду на кровопостачання м'яких тканин, в) бути косметично вигідним.

Площа скелетизації черепа має бути якнайменшою, оскільки підшкірне накопичення СМР можливе тільки в ділянках, де окістя та апоневроз від'єднані від кістки. Тому раціональною є тенденція до зменшення довжини розрізу та розмірів м'якотканинного клаптя. Всім пацієнтам трепанацію черепа виконували за допомогою краніотома. Важливим на цьому етапі є запобігання травматизації ТОГМ. Якщо ТОГМ щільно зрощена з кісткою, намагалися роз'єднати їх за допомогою металевого провідника. За необхідності накладали додатковий фрезований отвір. В окремих хворих (частіше похилого віку) ушкодження ТОГМ на етапі доступу неминуче.

ТОГМ розсікали, маючи на увазі можливості зручного та герметичного її зашивання. При підшиванні ТОГМ до окістя або кістки уникали використання великих голів та товстих ниток, намагалися підхопити тільки зовнішній шар оболонки. Слід пам'ятати, що будь-який додатковий прокол ТОГМ може бути джерелом підтікання СМР. Обережно використовували коагуляцію ТОГМ з метою запобігання її теплового згортання під впливом електричного струму.

За наявності дефекту ТОГМ та неможливості її герметичного зашивання як додатковий матеріал використовували фрагменти апоневрозу або м'яза — за малих розмірів дефекту (2–2,5 см) або жирової тканини передньої черевної стінки — за його великих розмірів. При використанні апоневрозу та окістя як пластичного матеріалу слід мати на увазі, що ці тканини важливі для формування кістково-м'якотканинного з'єднання після операції, тому їх широка резекція небажана. За наявності великого дефекту ТОГМ раціональне використання фрагменту апоневрозу або жирової тканини, вилучених безпосередньо під час операції з передньої черевної стінки або стегнової ділянки. Жирову тканину можна фіксувати за допомогою клею або підшити до ТОГМ. Якщо після зашивання ТОГМ СМР просочується в місцях проколу голкою, додаткову герметизацію здійснювали з використанням гемостатичної марлі "Surgicel" та клею. В європейських клініках з метою герметизації використовують двокомпонентні фібринові клеючі суміші та штучну ТОГМ або підготовлений матеріал від тварин. Оскільки зарубіжні матеріали не сертифіковані в нашій країні та аналогів вітчизняної продукції немає, використання зазначених технологій в нашій роботі обмежене. Додаткова пластика дефекту ТОГМ застосована у 33% пацієнтів; клеючі суміші — за потребою.

Особливо ретельною герметизація ТОГМ має бути в ситуаціях, коли на етапі доступу розкривають повітряносні пазухи черепа, частіше лобову пазуху, яка може бути розкрита під час видалення базальних пухлин ПЧЯ. Останнім часом намагаємося уникати її розкриття, хоча раніше свідомо залучали її до кісткового клаптя. Якщо розкриття лобової пазухи уникнути неможливо, обов'язково підшивали апоневроз до її внутрішньої кісткової стінки (рис. 1).

За такої ситуації додатково можна використовувати жирову тканину (рис. 2).

За недостатньої герметизації лобової пазухи можливе виникнення важкого ускладнення — назальної ліквореї.

Під час зашивання м'яких тканин підшкірно залишали гумовий пасивний дренаж (за винятком ран ЗЧЯ), який вилучали під час першої перев'язки наступної доби після операції. Разом з дренажем з підшкірного клаптя видаляли гемолізат, іноді з домішками СМР. Наступну зміну пов'язки та контроль хірургічної рани проводили через добу. В цей час, за ознаками флюктуації під клаптем рідини, є можливість діагностики підшкірного накопичення СМР. За нашим досвідом, чим раніше відреагувати та вжити необхідних заходів, тим простіше усунути ускладнення.

Для попередження підшкірного накопичення СМР накладали щільну пов'язку на голову, використовували еластичний бинт, черезшкірно аспірували СМР, встановлювали підшкірний дренаж типу Венфлон 16G–18G, люмбальний дренаж, проводили додаткове медикаментозне лікування, здійснювали хірургічну корекцію (повторне втручання).

В останні роки розроблений чіткий алгоритм проведення зазначених заходів (див. таблицю).

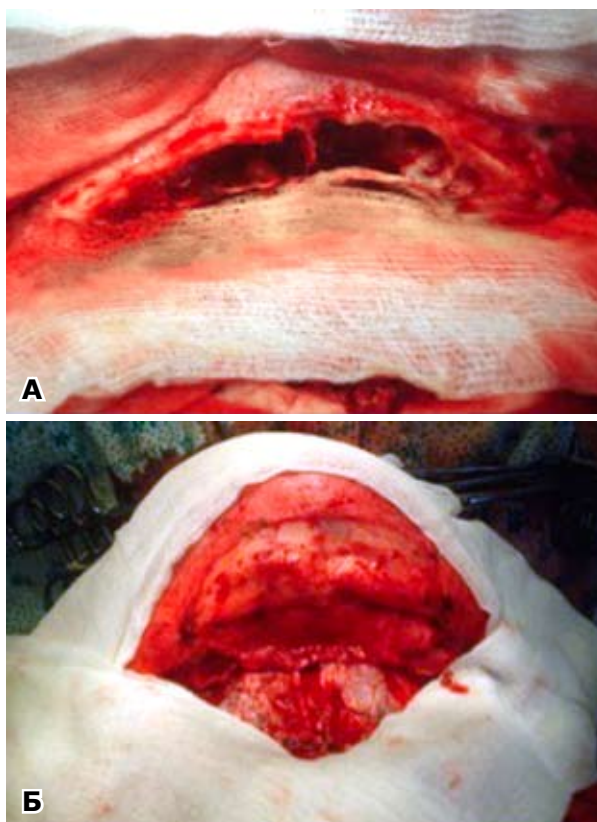


Рис. 1. Герметизація лобової пазухи до (А) та після (Б) підшивання апоневрозу.

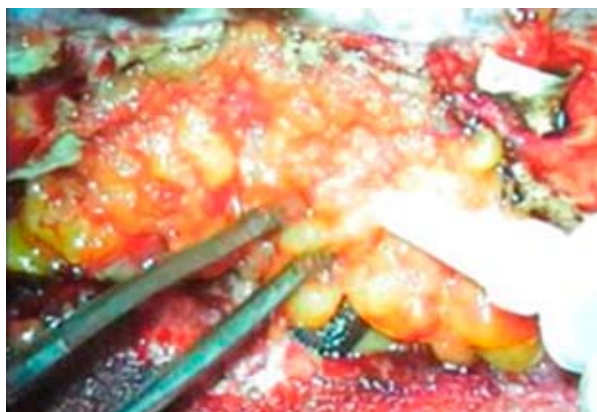


Рис. 2. Використання жирової тканини для герметизації лобової пазухи.

Загалом, в усіх пацієнтів післяопераційні ПМЦ усунуті, у 56% — ще на першому етапі (протягом 3 діб). З відсутності ускладнень в ранньому післяопераційному періоді інтенсивність медикаментозної корекції поступово зменшували. Під додатковими медикаментозними заходами мали на увазі: підсилену антибактеріальну профілактику під час встановлення підшкірного або люмбального дренажу, продовження протинабрякової терапії або збільшення її об'єму, призначення препаратів, що зменшують продукцію СМР, знеболювальну терапію при лікворній гіпотензії. Стерильний дренажний резервуар з СМР, що відтікала, встановлювали на рівні голови пацієнта. Таке положення є достатнім для виконання

Комплекс та послідовність виконання лікувальних заходів, спрямованих на усунення підшкірного скупчення СМР з аналізом їх ефективності.

Етап	Строки проведення, доба	Методика	Ефективність (кількість)	* Усунення, %
I	1–3	Щільна пов'язка, черезшкірна аспірація СМР	18	56
II	4–7	Еластичний бинт, підшкірне дронування, додаткові медикаментозні заходи	10 (+18)	87
III	8–12	Еластичний бинт, люмбальний дренаж, додаткові медикаментозні заходи	2 (+18+10)	94
IV	13 і більше	Хірургічна корекція	2 (+18+10+2)	100

Примітка. * — мали на увазі частоту усунення на кожному етапі з огляду на попередні, де проблема була вирішена.

його функції. Обов'язковим для спостереження за дією дренажальної системи є обчислення об'єму СМР, що виділилася, та моніторинг її хімічного складу. Загальний аналіз СМР проводили двічі на добу. За наявності початкових ознак запалення призначали посилену антибактеріальну терапію. Як правило, при встановленні дренажу підшкірно протягом 1-ї доби виділялося 200–300 мл СМР, згодом її кількість поступово зменшувалась до 50–100 мл. Вкрай важливим моментом під час роботи підшкірної дренажальної системи є повне виключення можливості підпапоневротичного скупчення СМР, навіть у малій кількості. Тільки його відсутність при пальпації є ознакою ефективної роботи дренажальної системи. При появі «лікворної подушки» на 2–3-тю добу після встановлення дренажу потрібно починати все з початку. Тому важливим моментом є постійне цілодобове спостереження за раною. Максимальна тривалість функціонування підшкірної дренажальної системи 5 діб. За відсутності ефекту за цей період переходили до наступного — III етапу лікування.

Люмбальний дренаж застосований у 2 пацієнтів. Суттєвим моментом при його встановленні є виключення можливості тривалого надмірного виведення СМР. Це досягали шляхом встановлення резервуара, куди відтікала СМР, на ліжку біля хворого (не на підлозі!). Важливою складовою є проведення посиленої протинабряжової та антибактеріальної терапії, дослідження хімічного складу СМР двічі на добу.

Тільки у 2 хворих виникла необхідність повторного втручання з метою герметизації ТОГМ. В одного з них стійке підшкірне скупчення СМР в скроневій ділянці після видалення петроклівальної менингіоми з використанням підскроневого доступу (ant. transpetrosal) поєднувалося з гострим бактеріальним менингоенцефалітом (рис. 3).

Виконана операція — додаткова герметизація ТОГМ з використанням фрагменту жирової тканини на 14-ту добу. Після повторної операції та загоєння рани пацієнт виписаний у задовільному стані. У пацієнтки похилого віку стійке накопичення СМР підшкірно в лобовій ділянці після видалення менингіоми горбка турецького сідла поєднувалося з появою арезорбтивної гідроцефалії. Здійснене вентрикуло-перитонеальне шунтування. Пацієнтка виписана у задовільному стані без ускладнень.

Висновки. 1. Основними причинами виникнення ПМЦ в ранньому періоді після операції є підвищений тиск СМР та дефект ТОГМ. 2. Навіть за ретельного зашивання операційної рани з використанням загальноприйнятих методів герметизації ТОГМ в ділянці трепанації можливе підпапоневротичне скупчення СМР,



Рис. 3. Підпапоневротичне скупчення СМР в правій скроневій ділянці після видалення петроклівальної менингіоми.

частіше в лобовій ділянці внаслідок еластичності м'якотканного клаптя та відсутності в його складі м'язового шару. 3. Поява «лікворної подушки» в ранньому післяопераційному періоді потребує вжиття невідкладних заходів, що сприятиме усуненню ускладнення у короткі строки.

References

- Hyndman OR, Gerber WF. Spinal extradural cysts, congenital and acquired; report of cases. *J Neurosurg.* 1946;3(6):474-86. DOI:10.3171/jns.1946.3.6.0474. PMID:20279144.
- Miller PR, Elder FW Jr. Meningeal pseudocysts (meningocele spurium) following laminectomy. Report of ten cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1968;50(2):268-76. PMID:5642816.
- Hawk MW, Kim KD. Review of spinal pseudomeningoceles and cerebrospinal fluid fistulas. *Neurosurg Focus.* 2000;9(1):e5. DOI:10.3171/foc.2000.9.1.5. PMID:16859266.
- Couture D, Branch CL Jr. Spinal pseudomeningoceles and cerebrospinal fluid fistulas. *Neurosurg Focus.* 2003;15(6):E6. PMID:15305842.
- Attia M, Umansky F, Paldor I, Dotan S, Shoshan Y, Spektor S. Giant anterior clinoidal meningiomas: surgical technique and outcomes. *J Neurosurg.* 2012;117(4):654-65. DOI:10.3171/2012.7.JNS111675. PMID:22900847.
- Behari S, Giri PJ, Shukla D, Jain VK, Banerji D. Surgical strategies for giant medial sphenoid wing meningiomas: a new scoring system for predicting extent of resection. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(9):865-77. DOI:10.1007/s00701-008-0006-6. PMID:18754074.
- Nakamura M, Roser F, Jacobs C, Vorkapic P, Samii M. Medial sphenoid wing meningiomas: clinical outcome and recurrence rate. *Neurosurgery.* 2006;58(4):626-39. DOI:10.1227/01.NEU.0000197104.78684.5D. PMID:16575326.

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.832-002-056.3:616.9-092-089.843:591.81

Особливості перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту після трансплантації стовбурових клітинПічкур Л.Д.¹, Семенова В.М.², Вербовська С.А.¹, Олексенко Н.П.³, Акінола С.Т.¹¹ Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна² Лабораторія культивування тканин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна³ Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, УкраїнаНадійшла до редакції 02.02.17.
Прийнята до публікації 30.03.17.**Адреса для листування:**Пічкур Леонід Дмитрович,
Відділення відновлювальної
нейрохірургії, Інститут
нейрохірургії ім. акад. А.П.
Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, Україна,
04050, e-mail: wurra@yandex.ru**Мета.** Вивчити перебіг експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) після внутрішньовенного введення гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) та субокципітальної нейротрансплантації фетальних нейроклітин (ФН), їх вплив на інтенсивність процесів відновлення нервової тканини у щурів при ЕАЕ.**Матеріали і методи.** Дослідження проведене на 40 щурах, маса тіла 200 г. ЕАЕ моделювали з використанням повного ад'юванта Фрейнда. В основній групі 32 щурам внутрішньовенно вводили ГСК (10 млн. чи 20 млн. клітин) та субокципітально ФН (2 млн.). Клінічний перебіг ЕАЕ оцінювали в період до 110 діб. Тварин виводили з експерименту через 23, 35 діб та 2 міс після моделювання ЕАЕ. Препарати забарвлювали за Нісслем, гематоксилином та еозином, гематоксилином та пікрофуксином, проводили морфометрію.**Результати.** У групі №1 (без введення ГСК та ФН) одужання тварин не спостерігали, з 26-ї доби відзначений хронічний перебіг ЕАЕ. Тваринам групи №2 вводили ГСК у дозі 10 млн. клітин, пік клінічних проявів ЕАЕ спостерігали на 20-ту добу з поступовим одужанням тварин. У щурів групи №3 введення ГСК у дозі 20 млн. клітин статистично значуще сприяло швидшому регресу клінічних проявів у порівнянні з таким в групі №2. Одужання тварин, яким вводили ГСК і ФН, відбувалося статистично значуще швидше ніж тварин, у яких застосовували лише ГСК. У щурів групи №5 (ГСК у дозі 20 млн. клітин з подальшим інтраокулярним введенням ФН) спостерігали тимчасове статистично значуще погіршення стану після введення ГСК та швидке покращення стану після введення ФН — на 29-ту добу. В усіх тварин спостерігали тенденцію до зменшення кількості патологічно змінених нейроцитів та кількості гліоцитів.**Висновки.** Найбільш виражений позитивний вплив на перебіг захворювання, швидкість відновлення клінічного стану тварин і збереження нейронів відзначали при внутрішньовенному введенні 20 млн. ГСК з подальшим субокципітальним введенням ФН, особливо на 63-тю добу спостереження.**Ключові слова:** експериментальний алергічний енцефаломієліт; нейротрансплантація; гемопоетичні стовбурові клітини; фетальні нейроклітини.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):27-33.

The features of experimental allergic encephalomyelitis after stem cells transplantationLeonid D. Pichkur¹, Vira M. Semenova², Svitlana A. Verbovska¹, Natalia P. Oleksenko³, Samuel T. Akinola¹¹ Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine² Tissue Cultivating Laboratory, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Neurobiochemistry Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, UkraineReceived, February 02, 2017.
Accepted, March 30, 2017.**Address for correspondence:**

Leonid Pichkur, Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody St, Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: wurra@yandex.ru

The objective. To study the course of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) after intravenous administration of hematopoietic stem cells (HSC) and suboccipital transplantation of fetal neurocells (FNC), and treatment impact on intensity of neural tissue renewing in rats with EAE.**Materials and methods.** The experiment included 40 rats, average weight 200 g. EAE was induced using complete Freund's adjuvant. In 32 rats with EAE we used intravenous HSK (10 million cells or 20 million cells) and suboccipital transplantation of FNC (0.1 ml). The EAE clinical course was estimated up to 110 days. The rats were taken from the experiment on 23rd, 25th days and in 2 months after EAE induction. The preparations were stained by Nisse, with hematoxylin, eosin and picro-fuchsin. Morphological and morphometric studies were performed.**Results.** Complete recovery was not observed, and on the 26th day of the experiment EAE was regarded as a chronic process. After allogeneic HSC administration (in dose 10 million cells) peak of clinical manifestations was observed on the 20th day of the experiment with animals' gradual complete recovery. Administration of allogeneic HSC in a dose of 20 million cells leads to significantly more rapid regression of clinical signs compared to the treatment with allogeneic HSC in a dose of 10 million cells. Animals' recovery after intravenous introduction of HSC and suboccipital transplantation of FNC was significantly more rapid than after treatment just with HSC. The treatment

with intravenous introduction of HSC (20 million cells) and suboccipital transplantation of FNC was associated with temporary significant deterioration after HSC administration and rapid recovery after FNC application (on the 29th day). In all treatment options we revealed the tendency to reduction of pathologically changed neurocyts and gliocyts number.

Conclusion. Suboccipital administration of allogeneic FNC improves the clinical condition of rats with EAE. The best results of experimental EAE treatment were observed at intravenous administration of HSC (20 million cells) followed by FNC neurotransplantation, particularly on the 63rd day.

Keywords: *experimental allergic encephalomyelitis; neurotransplantation; hematopoietic stem cells; fetal neurocells.*

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):27-33.

Особенности течения экспериментального аллергического энцефаломиелимита после трансплантации стволовых клеток

Пичкур Л.Д.¹, Семёнова В.М.², Вербовская С.А.¹, Олексенко Н.П.³, Акинола С.Т.¹

¹ Отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

² Лаборатория культивирования тканей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отдел нейробиохимии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 02.02.17.
Принята к публикации 30.03.17.

Адрес для переписки:

Пичкур Леонид Дмитриевич,
Отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: wurra@yandex.ru

Цель. Изучить течение экспериментального аллергического энцефаломиелимита (ЭАЭ) после внутривенного введения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и субоципитальной нейротрансплантации фетальных нейроклеток (ФН), их влияние на интенсивность процессов восстановления нервной ткани крыс при ЭАЭ.

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 крысах, масса тела 200 г. ЭАЭ моделировали с использованием полного адьюванта Фрейнда. В основной группе 32 крысам внутривенно вводили ГСК (10 млн. или 20 млн. клеток) и субоципитально 2 млн. ФН. Клиническое течение ЭАЭ оценивали в сроки до 110 сут. Животных выводили из эксперимента на 23-и, 35-е сутки и через 2 мес после моделирования ЭАЭ. Препараты окрашивали по Нисслю, гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином, проводили морфометрию.

Результаты. В группе №1 (без введения ГСК и ФН) полное выздоровление животных не наблюдали, с 26-х суток течение ЭАЭ было хроническим. В группе №2 вводили ГСК в дозе 10 млн. клеток, пик клинических проявлений наблюдали на 20-е сутки с постепенным выздоровлением животных. В группе №3 введение 20 млн. ГСК статистически значимо способствовало более быстрому регрессу клинических проявлений по сравнению с такими в группе №2. Выздоровление животных, которым вводили ГСК и ФН, происходило статистически значимо быстрее, чем у животных, которым вводили только ГСК. В группе №5 (ГСК в дозе 20 млн. клеток с последующим интратекальным введением ФН) наблюдали временное статистически значимое ухудшение состояния животных после введения ГСК и быстрое улучшение состояния после введения ФН — на 29-е сутки. У всех крыс наблюдали тенденцию к уменьшению количества патологически измененных нейроцитов и уменьшению количества глиоцитов.

Выводы. Наиболее выраженное позитивное влияние на течение заболевания, скорость восстановления клинического состояния животных и сохранность нейронов отмечены при внутривенном введении 20 млн. ГСК с последующим субоципитальным введением ФН, особенно на 63-и сутки наблюдения.

Ключевые слова: *экспериментальный аллергический энцефаломиелит; нейротрансплантация; гемопоэтические стволовые клетки; фетальные нейроклетки.*

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):27-33.

Вступ. Демієлінізація є патофізіологічним проявом різних захворювань, які поділяють на хвороби з наявним генетично детермінованим дефектом процесу закладання та формування мієліну (дисмієліноз) та хвороби з руйнуванням нормально синтезованого мієліну (мієлінокластичні). Саме до мієлінокластичних захворювань належать розсіяний склероз (РС), поствакцинальний та експериментальний енцефаломієліт, зокрема, ЕАЕ [1, 2].

На перебіг ЕАЕ впливають багато чинників, зокрема, продукти ембріофетоплацентарного комплексу

[1], аlogenна нервова тканина [3], компоненти ембріональної нервової тканини (ЕНТ) [4], стовбурові клітини кісткового мозку [5], ліпопротеїнові комплекси [6] тощо. Більшість дослідників вивчають вплив на ЕАЕ будь-яких чинників на висоті клінічних проявів захворювання [1, 3—5, 7, 8], вплив нейрогенних стовбурових клітин на процеси де- і ремієлінізації при ЕАЕ [3].

Перебіг ЕАЕ супроводжується порушенням генетичної недоторканості імунної системи, що за деяких ситуацій зумовлює аутоімунні реакції, за інших — толерантність [9].

При енцефаломієліті надзвичайно важливу роль відіграють аутоімунні реакції, які, в тому числі за типом мімікрії, беруть участь у руйнуванні структур нервової системи.

Для усунення аутоімунітету і попередження відторгнення нейрогенних клітин ми використали спосіб моделювання толерантності до аутоантигенів шляхом внутрішньовенного введення ГСК, здатних індукувати таку толерантність. Здатність стовбурових клітин живувати і зберігати властивості протягом тривалого часу після ксеногенної трансплантації встановлена нами раніше [10]. Таким чином, виникає стан мікрохімеризму. Гіпотетично мікрохімерні клітини мають бути недиференційованими, оскільки здатні циркулювати в організмі та заселяти різні органи, експресувати антигени, характерні для відповідних тканин, внаслідок чого їх вважають стовбуровими клітинами [11]. Мікрохімерні ГСК здатні диференціюватися у трофобласти, В- і Т-лімфоцити, моноцити, природні кілери (NK-клітини) у крові реципієнта. Фетальні мезенхімальні стовбурові клітини можуть диференціюватися в остеогенному, хондрогенному, біогенному, адипогенному та нейрогенному напрямках. Фетальні химерні клітини експресують маркери ендотеліального диференціювання VEGFR2+, CD31+, можуть брати активну участь у репарації пошкоджених тканин різних органів, зокрема, центральної нервової системи (ЦНС), в якій при деяких захворюваннях виявляють демієлінізацію [12].

Таким чином, з нашої точки зору, ГСК можуть сприяти формуванню толерантності і створювати сприятливі умови для виживання трансплантованих нейрогенних стовбурових клітин [13]. Це сприятиме продукції трофічних факторів та інтеграції ФН у тканину ЦНС реципієнта, замісному ефекту. Нейрогенні клітини здатні поповнювати склад клітин-попередниць, забезпечуючи умови для ремієлінізації аксонів, відновлення нервової тканини, зменшення моторного дефіциту при запально-дегенеративному ураженні ЦНС.

Мета роботи: вивчити вплив ГСК і нейрогенних стовбурових клітин на перебіг ЕАЕ та інтенсивність процесів відновлення нервової тканини в експерименті на щурах.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведене на 40 білих нелінійних щурах розводки віварію Інституту нейрохірургії, масою тіла 200–220 г. Всі процедури з дослідними тваринами виконували відповідно до міжнародних правил і норм European Communities Council Directives (1986, 86/609/EEC) та принципів Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей [14], Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" [15].

ЕАЕ моделювали шляхом підшкірної ін'єкції гомогенату спинного мозку щурів з повним ад'ювантом Фрейнда, що містив 3 мг/мл *Mycobacterium tuberculosis* з розрахунку 50 мг енцефалітогенної суміші на 100 г маси тіла тварини [16–18]. Енцефалітогенну суміш вводили у подушечки кінцівок фіксованих тварин.

Клінічний перебіг ЕАЕ оцінювали за такими ознаками: тонус м'язів кінцівок, тонус хвоста, стан сфінктерів, наявність парезу та паралічу, артриту, трофічних змін на кінцівках. Ступінь тяжкості оцінювали в балах (табл. 1). Клінічні спостереження за тваринами проводили щодня протягом 1 міс, у кожній тварини визначали ступінь тяжкості з огляду на зовнішні ознаки та клінічний стан. У подальшому тварин обстежували двічі на тиждень до 40-ї доби. Після зникнення клінічних проявів захворювання спостереження проводили 1 раз на тиждень до 63-ї доби. Тварин виводили з ек-

сперименту на 23-тю, 35-ту добу та через 2 міс після моделювання ЕАЕ.

У 32 щурів з ЕАЕ для аналізу залежності клінічного перебігу захворювання від кількості введених клітин внутрішньовенно вводили 0,25 мл суспензії (10 млн. клітин) і 0,5 мл суспензії (20 млн. клітин) алогенних ГСК з подальшим субоципітальним введенням ФН (2 млн. клітин в об'ємі 0,1 мл) (табл. 2).

Клітини вводили внутрішньовенно на 7-му добу після індукції ЕАЕ у хвостову вену фіксованих тварин. Субоципітальне введення здійснювали на 21-шу добу після індукції ЕАЕ, під загальним знеболенням шляхом введення суміші розчинів ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща, в дозі 15 мг/кг) і кетаміну (Calypsol, Гедеон Ріхтер А.О., Угорщина, в дозі 10 мг/кг) внутрішньоочеревинно. Шерсть на шві вистригали ножицями, здійснювали пункцію великої потиличної цистерни, у лікворні простори вводили суспензію нейрогенних клітин.

Підготовку та вивчення клітинного складу суспензії ГСК та нейрогенних клітин проводили у відділі молекулярної біохімії.

Суспензію ГСК отримували з фетальної печінки щура (строки гестації 12–13 діб) за методом N. Shiojiri, M. Nitou [19]. Вміст живих клітин в суспензії визначали з застосуванням вітального барвника трипанового синього шляхом підрахунку в камері Горяєва [20, 21]. Для подальших досліджень використовували лише зразки з вмістом живих клітин не менше 80%. Загальна концентрація клітин в отриманій суспензії становила 40 млн. в 1 мл. Аналіз клітинного складу отриманої суспензії проводили на препаратах, забарвлених за Романовським—Гімза [22, 23].

Суспензію ФН щурів отримували за методом S.N. Svedensen [20]. Вміст живих клітин в суспензії визначали за допомогою вітального барвника. Для подальших досліджень використовували лише зразки з вмістом живих клітин не менше 70%. Загальна концентрація клітин в отриманій суспензії становила 20 млн. в 1 мл.

Для встановлення кількості стовбурових нейрогенних клітин за допомогою імуногістохімічного методу виявляли нестин-позитивні (Nest⁺) та β-тубулін-позитивні клітини [20, 21]. Використовували первинні антитіла до нестину (Dako, Данія). Візуалізацію зв'язування здійснювали за допомогою системи Multivision Polymer Detection (Dako, Данія).

Для морфологічної оцінки клітинного складу сірої речовини спинного мозку тварин, у яких моделювали

Таблиця 1. Шкала тяжкості ЕАЕ.

Кількість балів	Прояви
0	Відсутність клінічних проявів
1	Зниження тону хвоста
2	Слабкість або легкий параліч задніх кінцівок
3	Тяжкий параліч задніх або всіх кінцівок
4	Термінальний стан
5	Смерть

Таблиця 2. Розподіл тварин по групах.

Група	Лікування
1	Контрольна, ЕАЕ без лікування
2	ГСК (0,25 мл суспензії, 10 млн. клітин)
3	ГСК (0,5 мл суспензії, 20 млн. клітин)
4	ГСК (0,25 мл суспензії, 10 млн. клітин) та нейротрансплантація (2 млн. клітин в об'ємі 0,1 мл)
5	ГСК (0,5 мл суспензії, 20 млн. клітин) та нейротрансплантація (2 млн. клітин в об'ємі 0,1 мл)

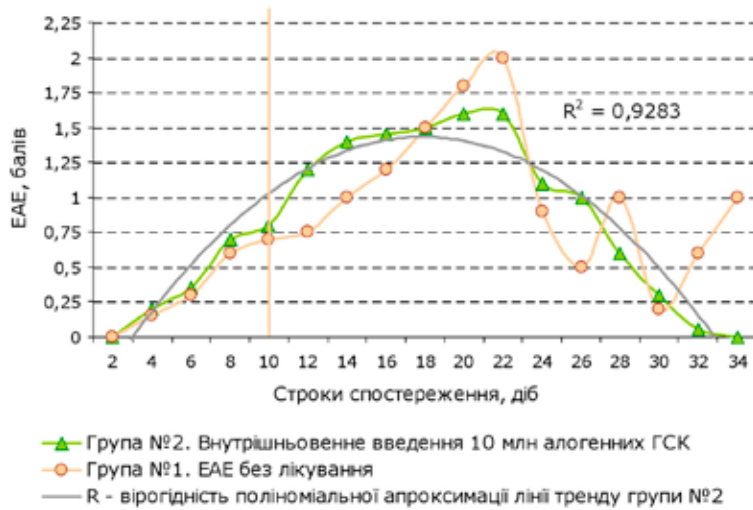


Рис. 1. Динаміка клінічного стану щурів, яким внутрішньовенно вводили 10 млн. алогенних ГСК.

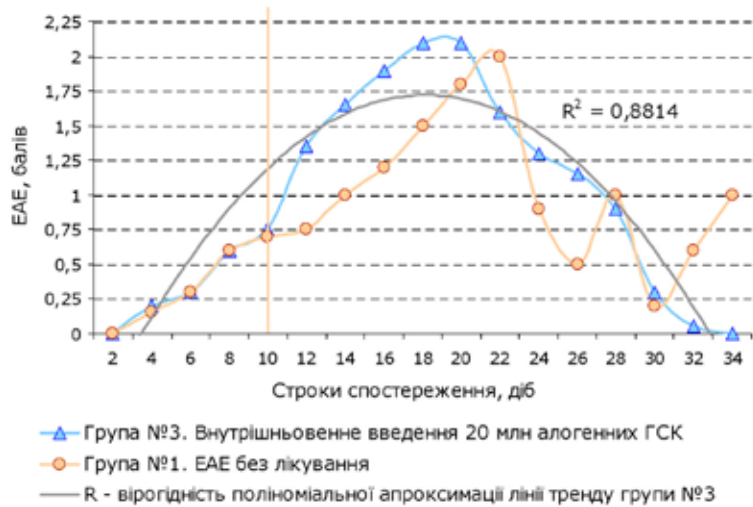


Рис. 2. Динаміка клінічного стану щурів, яким вводили 20 млн. алогенних ГСК.



Рис. 3. Динаміка клінічного стану щурів групи №4, яким внутрішньовенно введено 10 млн. алогенних ГСК та субокципітально 2 млн. ФН.

ЕАЕ, у різних серіях дослідів відібрані найбільш якісні гістологічні препарати з приблизно однаковою товщиною зрізів, які забарвлювали тіоніном за Нісслем, гематоксиліном та еозином, гематоксиліном та пікрофуксином. Клітинами (нейроцити, гліоцити) зі зміненою цитологією вважали клітини з деформованим ядром, вакуолізацією, гіперхроматозом або хроматолізом, зменшеним об'ємом ядра, деформацією цитоплазми та тигролізом — ознаками, характерними для ішемічних змін. Клітини рахували у світлооптичному мікроскопі (цитоаналізатор зображення „ІBAS-2000”, Німеччина) після виведення зображення на телемонітор. Загалом обраховані 180 полів зору, майже 8 тис. клітин.

Статистична обробка отриманих даних проведена за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні для малих сукупностей [24] та критерієм Ст'юдента. Використовували програму Microsoft Excel. Вивчали вірогідності поліноміальної апроксимації за тривалого спостереження за тваринами (міра поліному — 2). Апроксимація — наближений опис кореляційної залежності змінних відповідним рівнянням функціональної залежності, що передає основну тенденцію залежності або її «тренд» [24].

Результати та їх обговорення.

Динаміка клінічного стану щурів, яким вводили алогенні ГСК у дозі 10 млн. клітин, та щурів групи спостереження наведена на **рис. 1**. Через 12 дб після лікування спостерігали статистично значуще прискорення відновлення тонусу м'язів кінцівок в експериментальних тварин у більш ранні строки та більш динамічне, ніж у щурів контрольної групи. Слід звернути увагу, що у перші дні після трансплантації алогенних ГСК стан щурів погіршувався, проте, статистично незначуще. В подальшому спостерігали формування ЕАЕ з піком клінічних проявів на 20-ту добу з поступовим одужанням тварин. У групі №1 одужання тварин не спостерігали, з 26-ї доби перебіг ЕАЕ був хронічним.

Отже, введення щурам алогенних ГСК у дозі 10 млн. клітин супроводжувалося поступовим поліпшенням стану та прискоренням одужання, з тимчасовим статистично незначущим погіршенням стану після застосування клітин.

У зв'язку з цим, а також для вивчення залежності клінічного ефекту від кількості введених ГСК, вивчений вплив на перебіг ЕАЕ внутрішньовенного введення ГСК у більшій дозі — 20 млн. клітин (**рис. 2**). Через 10 дб після лікування спостерігали статистично значуще прискорення відновлення тонусу м'язів кінцівок в експериментальних тварин. Також у перші дні після трансплантації алогенних ГСК стан тварин статистично значуще погіршувався. У подальшому спостерігали формування ЕАЕ з піком клінічних проявів на 19-ту добу з поступовим одужанням тварин.

Крім того, відзначений статистично значущий регрес проявів ЕАЕ та одужання тварин групи №3, швидший за такий в групі №2.

Таким чином, у щурів групи №3 після введення 20 млн. алогенних ГСК клінічний стан тимчасово статистично значуще погіршувався з подальшим одужанням на 32-гу добу експерименту. Клінічний перебіг захворювання у щурів, яким вводили алогенні ГСК у дозі 20 млн. клітин (група №3), статистично значуще не відрізняється від такого в групі тварин №2.

Результати впливу алогенних ФН (в 0,1 мл суспензії 2 млн. нейрогенних клітин вводили субоципітально) на 21-шу добу спостереження після попереднього внутрішньовенного введення 10 млн. ГСК (група №4) і 20 млн. ГСК (група №5) представлені на **рис. 3 і 4**. У тварин групи №4 у перші дні після введення алогенних ГСК клінічний стан статистично незначуще погіршувався, у подальшому спостерігали (також, статистично незначуще) погіршення стану після введення ФН. Проте, одужання тварин відбувалося статистично значуще швидше, ніж щурів у групах №2 і №3.

У групі №5 у перші дні після введення алогенних ГСК стан щурів статистично значуще погіршувався, проте, у подальшому, після нейротрансплантації, погіршення стану щурів статистично значуще не відбувалося. Одужання тварин, яким вводили ГСК у більшій дозі та ФН, відбувалося швидше — на 29-ту добу, а лінія тренду мала більш експансивний напір.

Таким чином, стан щурів, яким вводили ГСК у дозі 10 млн. клітин з подальшим інтратекальним введенням ФН, характеризувався тимчасовим статистично незначущим погіршенням після кожного лікування. Проте, слід мати на увазі, що тварин перед субоципітальним введенням ФН наркотизували, що, на тлі клінічних проявів ЕАЕ, також зумовлювало погіршення їх клінічного стану. У цілому, регрес проявів ЕАЕ при застосуванні алогенних ГСК у дозі 10 млн. клітин з подальшим введенням ФН статистично значуще швидший, ніж у тварин груп №2 і №3.

Під час морфометричного оброблення результатів гістологічного дослідження тканини спинного мозку у кожному полі зору рахували загальну кількість нейронів, нейронів зі зміненою і нормальною цитологією, а також кількість гліоцитів. Кількість патологічно змінених нейронів помітно зменшувалася у дослідних групах тварин порівняно з такою в групі №1, особливо на 35-ту добу дослідження, з поступовим збільшенням їх кількості в групах №2 і №4 на 63-тю добу. Так, у групі №1 вона становила $7,7 \pm 1,1$, в групі №5 — $3,7 \pm 0,5$. При введенні тваринам тільки ГСК або ГСК у дозі 10 млн. клітин з ФН кількість патологічно змінених нейроцитів наближалась до такої в групі №1 (**рис. 5, 6**). На 63-тю добу кількість

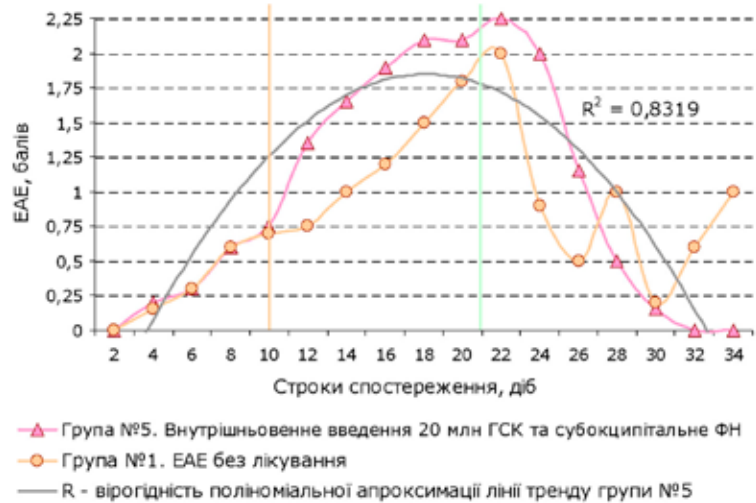


Рис. 4. Динаміка клінічного стану щурів групи №5, яким вводили 20 млн. алогенних ГСК та субоципітально 2 млн. ФН.

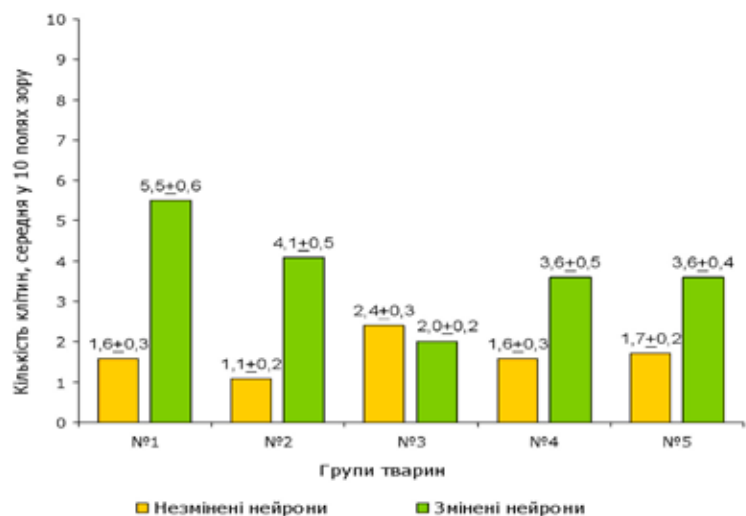


Рис. 5. Морфологічна оцінка клітинного складу спинного мозку у щурів з ЕАЕ на 35-ту добу.

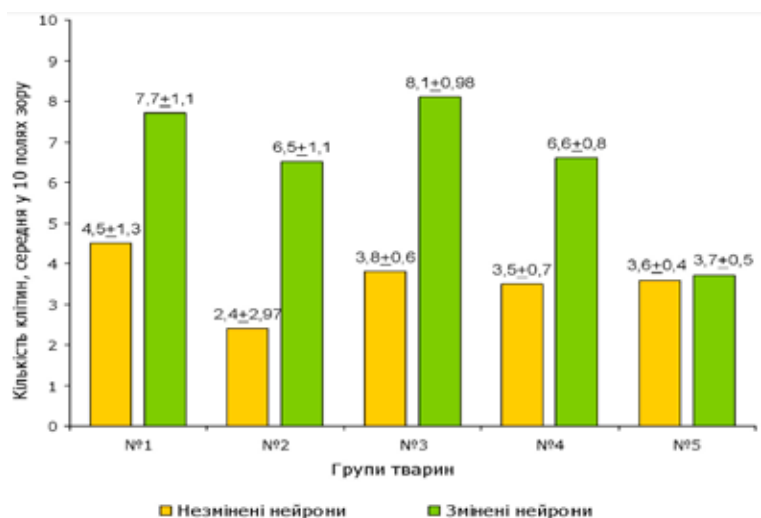


Рис. 6. Морфологічна оцінка клітинного складу спинного мозку у щурів з ЕАЕ на 63-тю добу.

незмінених нейронів суттєво не відрізнялася в усіх групах, крім групи №2.

Динаміка кількості гліальних клітин свідчила, що у тварин групи №1 на 20% збільшувалася кількість гліоцитів, що свідчило про активацію їх проліферації. Спостерігали зменшення кількості гліоцитів в усіх експериментальних тварин, особливо в групі №5.

У цілому, результати морфометричних досліджень свідчили про ефективність застосування в гострому періоді експериментального запально-дегенеративного ураження ЦНС хірургічного методу, що передбачав субокципітальне введення у лікворні простори алогенних ФН, особливо за попереднього застосування ГСК в кількості 20 млн. Відзначено меншу ефективність лише внутрішньовенного введення ГСК. Так, загальна структура спинного мозку після введення малої дози ГСК суттєво не відрізнялася від такої у тварин контрольної групи.

В трансплантології важливим чинником успішності приживлення клітин є досягнення імунної толерантності. Тривала толерантність без фармакологічної супресії може існувати, наприклад, при трансплантації ГСК. Деякі дослідники вважають зміну імунної відповіді у реципієнтів при мікрохімеризмі, спричиненому донорськими ГСК, як індукцію взаємної імунологічної нереактивності [25, 26].

Отримані нами результати вивчення впливу клітинної терапії на перебіг ЕАЕ свідчать про можливість виникнення такої нереактивності, оскільки кращі результати досягнуті у тварин, яким внутрішньовенно вводили 20 млн. ГСК і в подальшому субокципітально ФН.

Висновки. 1. Клінічний перебіг захворювання у тварин контрольної групи, зміни морфометричних показників спинного мозку свідчили про відповідність моделі ЕАЕ хронічному процесу ремітуючого перебігу розсіяного склерозу.

2. В усіх експериментальних тварин виявлена позитивна динаміка клінічного стану і перебігу захворювання, без переходу процесу в хронічний. Деяке погіршення стану тварин в групах №3 і №5 після введення клітин можна пояснити впливом наркозу або великої кількості ГСК.

3. Найбільш виражений позитивний вплив на перебіг захворювання, швидкість відновлення клінічного стану тварин і збереження нейронів відзначали при внутрішньовенному введенні 20 млн. ГСК з подальшим субокципітальним введенням ФН, особливо на 63-тю добу спостереження.

Список літератури

1. Гусев Е.И. Рассеянный склероз / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко. — М.: Нефть-газ, 1997. — 464 с.
2. Гусев Е.И. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т.2. — 420 с.
3. Грищенко В.И. Роль криобиологии в создании биотехнологий клеточной и тканевой трансплантации / В.И. Грищенко // Пробл. криобиологии. — 2001. — №3. — С.7–8.
4. Супрессия экспериментального аллергического энцефаломиелита субокципитальным введением трофина – экстракта эмбриональной нервной ткани / В.И. Цымбалюк, Н.И. Лисяний, О.В. Маркова, Л.Д. Пичкур, Т.И. Осипенко // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т.2, №2. — С.135.
5. Изучение иммуномодулирующих свойств адгезивных клеток костного мозга / Н.И. Лисяний, Е.В. Задорожная, И.А. Гнедкова, Л.Н. Бельская, Д.Н. Станецкая, А.И. Ключникова // Иммунология та алергологія: наука і практика. — 2013. — №3. — С.4–8.
6. Кононенко В.В. Герпесвіруси від синдрому хронічної втоми до органічних уражень центральної нервової системи / В.В.

- Кононенко, Ю.А. Борштейн, Т.В. Сольська // Иммунология та алергологія. — 2001. — №4. — С.36.
7. Вплив нейрогенних клітин на процеси де- та ремієлінізації в експерименті / В.І. Цимбалюк, Л.Д. Пичкур, В.М. Семенова, В.В. Васлович, Ю.А. Касяненко, О.В. Маркова, С.А. Вербовська, О.Л. Пичкур // Матеріали конф. нейрохірургів України «Досягнення нейрохірургії останнього десятиріччя» в рамках міжнар. мед. форуму «Інновації в медицині — здоров'я нації» (Київ, 26–27 верес. 2012 рр.). — К., 2012. — С.113.
8. Брондз Б.Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании / Б.Д. Брондз. — М.: Наука, 1987. — 471 с.
9. Starzl T.E. Chimerism and tolerance in transplantation / T.E. Starzl // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — V.101, suppl.2. — P.14607–14614.
10. Distribution of transplanted human mesenchymal stem cells from Wharton's Jelly in the central nervous systems of the EAE rats / M.V. Kovalchuk, O.G. Deryabina, L.D. Pichkur, S.A. Verbovskaya, N.S. Shuvalova, O.L. Pichkur, V.A. Kordium // Biopolymers and Cell. — 2015. — V.31, N5. — P.371–378.
11. Гринь В.К. Микрохімеризм. І. Возможные источники и роль при аутоиммунных заболеваниях / В.К. Гринь, А.М. Гнилорыбов, Е.С. Иващенко, Н.Н. Трубникова, В.А. Мелёхина, О.Е. Полулях, В.В. Риджок // Укр. ревматолог. журн. — 2011. — №1(43). — С.43–51.
12. Muja N. Neural precursors exhibit distinctly different patterns of cell migration upon transplantation during either the acute or chronic phase of EAE: a serial MR imaging study / N. Muja, M.E. Cohen, J. Zhang, H. Kim, A.A. Gilad, P. Walczak, T. Ben-Hur, J.W. Bulte // Magn. Reson. Med. — 2011. — V.65, N6. — P.1738–1749.
13. Цымбалюк В.И. Нейрогенные стволовые клетки: монография / В.И. Цымбалюк, В.В. Медведев. — К.: Коваль, 2005. — 596 с.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. — Strasbourg, 1986. — N123. — 51 p.
15. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.06 №3447-IV // Відомості Верховної Ради України. — 2006. — №27. — С.990.
16. Лисяний М.І. Моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту у щурів і його корекція клітинами алогенного головного мозку / М.І. Лисяний, О.В. Маркова, Л.М. Бельська // Фізіол. журн. — 2001. — Т.47, №5. — С.37–41.
17. Нефьодов О.О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О.О. Нефьодов, В.Й. Мамчур, Ю.В. Харченко // Вісн. пробл. біології і медицини. — 2014. — вип.4, Т.2(114), вип.4. — С.205–208.
18. Давыдова Г.С. Вопросы направленного моделирования аллергического энцефаломиелита / Г.С. Давыдова // Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск: Наука и техника, 1975. — С.24–33.
19. Shiojiri N. Purification and culture of fetal mouse hepatoblasts that are precursors of mature hepatocytes and biliary epithelial cells / N. Shiojiri, M. Nitou // Methods Mol. Biol. — 2012. — V.826. — P.3–10.
20. A new method for the rapid and long-term growth of human neural precursor cells / C.N. Svendsen, M.G. ter Borg, R.J. Armstrong, A.E. Rosser, S. Chandran, T. Ostenfeld, M.A. Caldwell // J. Neurosci. Method. — 1998. — V.85, N2. — P.141–152.
21. In vitro expansion of a multipotent population of human neural precursor cells / M.K. Carpenter, X. Cui, Z.Y. Hu, J. Jackson, S. Sherman, A. Seiger, L.U. Wahlberg // Exp. Neurol. — 1999. — V.158, N2. — P.265–278.
22. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лили. — М.: Наука, 1969. — 540 с.
23. Гривцова Л.Ю. Субпопуляция трансплантируемых стволовых клеток // Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тупицын / Онкогематология. — 2006. — Т.8, №1. — С.65–71.
24. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, Н.Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 320 с.

25. Соколова Л.И. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных рассеянным склерозом с герпесвирусной персистенцией / Л.И. Соколова, А.А. Кругляк // Иммунология та алергологія. — 2003. — №4. — С.84–85.
26. Lassmann H. Multiple sclerosis: experimental models and reality. / H. Lassmann, M. Bradl // *Acta Neuropathol.* — 2017. — V.133, N2. — P.223–244.
- ### References
- Gusev EI, Demina TL, Boyko AN. *Rasseyannyi skleroz. [Multiple Sclerosis]*. Moscow: iNeft'-gaz;1997. Russian.
 - Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya: uchebnik. [Neurology and Neurosurgery: A textbook]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 2nd ed. Vol.2. Russian.
 - Grishchenko VI. Rol' kriobiologii v sozdanii biotekhnologii kletochnoy i tkanevoy transplantatsii. [Cryobiology role in the creation of biotechnology cell and tissue transplantation]. *Problemy Cryobiologii.* 2001;3:7-8. Russian.
 - Tsybaliuk VI, Lisiany NI., Markova OV, Pichkur LD, Osipenko TI. Supressiya eksperimental'nogo allergicheskogo entsefalomiyelita suboktsipital'nym vvedeniyem trofina – ekstrakta embrional'noy nervnoy tkani. [Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by intrathecal injection of trofin – extract embryonic neural tissue]. *Allergology and Immunology.* 2001;2(2):135. Russian.
 - Lisiany NI, Zadorozhnaya EN, Gniedkova IA, Bel'ska LN, Klyuchnikova AI. Izucheniye immunomoduliruyushchikh svoystv adgezivnykh kletok kostnogo mozga. [Study of the immunomodulatory properties of adhesive cells of bone marrow] *Immunology and Allergology: Science and Practice.* 2013;3:4-8. Russian. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ita_2013_3_3
 - Kononenko VV, Borshteyn YA, Solska TV. Herpesvirusy vid syndromu khronichnoy vtomu do orhanichnykh urazhen' tsentral'noy nervovoy systemy. [Herpesvirus from chronic fatigue syndrome to organic lesions of the central nervous system]. *Immunology and Allergology.* 2001;4:36. Ukrainian.
 - Tsybalyuk VI, Pichkur LD, Semenova VM, Vaslovych VV, Kasyanenko YA, Markova OV, Verbovska SA, Pichkur OL. *Vplyv neyrohennykh klityn na protsesy de- ta remiyelinizatsiyi v eksperymenty. [Impact of neurogenic cells on the processes of de- and remyelination in experiment]*. In: Abstracts Book of the Conf. of Neurosurgeons of Ukraine "Dosyahnennya neyrokhirurhiyi ostann'oho desyatyrichchya» v ramkakh mizhnar. med. forumu «Innovatsiyi v medytsyni — zdorov'ya natsi "; 2012 September 26-27; Kyiv, Ukraine. Kyiv, 2012. P.113. Ukrainian.
 - Brondz BD. *T-limfotsity i ikh retseptory v immunologicheskoy raspoznavanii. [T-lymphocytes and their receptors in immunological recognition]*. Moscow: Science; 1987. Russian.
 - Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101 Suppl. 2:14607-14. DOI:10.1073/pnas.0404829101. PMID:15319473.
 - Kovalchuk MV, Deryabina O.G., Pichkur LD, Verbovska SA, Shuvalova NS, Pichkur OL, Kordium VA Distribution of transplanted human mesenchymal stem cells from Wharton's Jelly in the central nervous systems of the EAE rats. *Biopolymers and Cell.* 2015;31(5):371-8.
 - Grin VK, Gnylorybov AM, Ivaschenko YS, Trubnikova NN, Melokhina VA, Polulyakh OY, Ridzhok VV. Mikrokhimizm. I. Vozmozhnyye istochniki i rol' pri autoimmunnykh zabolevaniyakh. [Microcymerism. I. Possible sources and role in autoimmune diseases]. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2011;1(43):43-51. Russian.
 - Muja N, Cohen ME, Zhang J, Kim H, Gilad AA, Walczak P, Ben-Hur T, Bulte JW. Neural precursors exhibit distinctly different patterns of cell migration upon transplantation during either the acute or chronic phase of EAE: a serial MR imaging study. *Magn Reson Med.* 2011;65(6):1738-49. DOI:10.1002/mrm.22757. PMID:21305597.
 - Tsybalyuk VI, Medvedev VV. *Neyrogennyye stvolovyye kletki: monografiya. [Neurogenic stem cells: Monograph]*. Kiev: Koval'; 2005. Russian.
 - European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.* Council of Europe. Strasbourg; 1986. 51 p.
 - Zakon Ukrainy «Pro zahyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennja» vid 21.02.2006 №3447-IV [Law of Ukraine «On the Protection of Cruelty to Animals» from 21.02.2006 №3447-IV]. *Vidomosti Verhovnoi' Rady Ukraïny,* 2006;27:990. Ukrainian.
 - Lisiany MI, Markova OV, Bel'ska LN. Modelyuvannya eksperymental'noho alerhichnoho entsefalomiyelitu u shchuriv i yoho korektsiya klitynamy alohennoho holovnoho mozku. [Modelling of experimental allergic encephalomyelitis for rats and his correction by the cells of allogenic cerebrum]. *Fiziol Zhurn.* 2001;47(5):37-41. Ukrainian.
 - Nefedov AA, Mamchur VI, Kharchenko YV. Modelyuvannya ta otsinka perebihu eksperymental'noho alerhichnoho entsefalomiyelitu. [Modelling and evaluation of experimental allergic encephalomyelitis]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2014;2(4):205-8. Ukrainian. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_4%282%29__46
 - Davydova GS. *Voprosy napravlennogo modelirovaniya allergicheskogo entsefalomiyelita. [Questions of directed simulation of allergic encephalomyelitis]*. In: Demiyeliniziruyushchiye zabolevaniya nervnoy systemy v eksperimente I klinike. [Demyelinating diseases of the nervous system in the experimental and clinic]. Minsk: Nauka i tehnika; 1975. p.24-33. Russian.
 - Shiojiri N, Nitou M. Purification and culture of fetal mouse hepatoblasts that are precursors of mature hepatocyte and biliary epithelial cells. *Methods Mol Biol.* 2012;826:3-10. DOI:10.1007/978-1-61779-468-1_1. PMID:22167635.
 - Svendsen CN, Borg MG, Armstrong RE, Rosser AE, Chandran S, Ostefeld T, Caldwell MA. A new method for the rapid and long-term growth of human neural precursor cells. *J Neurosci Method.* 1998;85(2):141-52. PMID:9874150.
 - Carpenter MK, Cui X, Hu ZY, Jackson J, Sherman S, Seiger A, Wahlberg LU. In vitro expansion of a multipotent population of human neural precursor cells. *Exp Neurol.* 1999;158(2):265-78. DOI:10.1006/exnr.1999.7098. PMID:10415135.
 - Lilly R. *Patogistologicheskaya tekhnika i prakticheskaya gistokhimiya. [Histopathological techniques and practical histochemistry]*. Moscow: Nauka; 1969. Russian.
 - Grivtsova LY, Tupitsyn NN. Subpopulyatsiya transplantiruyemykh stvolovykh kletok. [Subpopulation of transplanted stem cells]. *Oncohematologiya.* 2006;8(1):65-71. Russian.
 - Lapach SN, Chubenko AV, Babich NN. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel. [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kiev: Morion; 2001. Russian.
 - Sokolova LI, Kruglyak AA. Pokazateli kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh rasseyannym sklerozom s herpesvirusnoy persistsentsiyey. [Indexes of cellular and humoral immunity in multiple sclerosis patients with herpesvirus persistence]. *Imunolohiya ta alerholohiya.* 2003(4):84-5. Russian.
 - Lassmann H, Bradl M. Multiple sclerosis: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):223-44. DOI:10.1007/s00401-016-1631-4. PMID:27766432.

Оригинальная статья = Original article = Оригінальна стаття

УДК 616.831.38:616.831-006

Ближайшие результаты хирургического лечения новообразований боковых желудочков мозга у детей и взрослыхПолищук Н.Е.¹, Мехрзи М.К.², Смоланка А.В.^{3,4}¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, Украина² Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина³ Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, Ужгород, Украина⁴ Ужгородский национальный университет, Ужгород, Украина

Поступила в редакцию 16.01.17.

Принята к публикации 04.04.17.

Адрес для переписки:

Полищук Николай Ефремович, кафедра нейрохирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, 04050, e-mail: neuroprofessor@gmail.com

Цель исследования. Проанализировать результаты хирургического лечения опухолей боковых желудочков (ОБЖ) различной гистоструктуры у детей и взрослых.**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное моноцентровое исследование с участием 243 пациентов, которых по поводу ОБЖ лечили в Институте нейрохирургии в период с 1990 по 2016 г., в том числе 104 взрослых (54 женщины и 50 мужчин) и 139 — детского возраста (89 мальчиков и 50 девочек). Всем больным проведено детальное клиническое обследование с использованием нейровизуализационных методов. Оперированы 123 пациента детского возраста (летальность 37,4%) и 85 взрослых (летальность 14,1%).**Результаты.** Клиническим проявлением ОБЖ был преимущественно гипертензионный синдром — у 108 (77,7%) больных детского возраста и 83 (79,8%) взрослых.

В группе детей оперированы 123 пациента; выписаны после операции 77 (62,6%), умерли 46 (37,4%); в группе взрослых оперированы 85 пациентов; выписаны после операции 73 (85,9%), умерли 12 (14,1%).

Выводы. ОБЖ представляют сложную патологию, которая проявляется гипертензионным синдромом и требует дифференцированного выбора адекватной хирургической тактики, сопровождается высокой летальностью и частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде, особенно у детей.**Ключевые слова:** новообразования боковых желудочков; моноцентровое исследование; нейровизуализация; менингиомы.**Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):34-8.****Immediate surgical treatment results for lateral ventricle neoplasms of the brain in children and adults**Mykola Y. Polishchuk¹, Mohamed K. Mehrzi², Andriy V. Smolanka^{3,4}¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine² Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Regional Clinical Centre of Neurosurgery and Neurology, Uzhgorod, Ukraine⁴ Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Received, January 16, 2017.

Accepted, April 04, 2017.

Address for correspondence:

Mykola Polishchuk, Department of Neurosurgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: neuroprofessor@gmail.com

Objective. To analyze and review the immediate surgical treatment results for a wide histological range of lateral ventricle tumors (TLV) in children and adults.**Materials and methods.** Single centre retrospective study included 234 patients with TLV treated and managed in the Neurosurgery Institute from 1990 to 2016. There were 104 adults (54 females and 50 males) while the children were 139 (89 males and 50 females). Thorough physical examination using neuroimaging methods was performed in all the patients. One-hundred and twenty-three children (lethality 37.4 %) and 85 adult patients underwent surgical treatment (lethality 14.1 %).**Results.** Hypertensive syndrome as TLV clinical sign prevailed: in 108 (77.7 %) and 83 (79.8 %) pediatric and adult patients, respectively.

One-hundred and twenty three pediatric patients underwent surgery: 77 (62.6 %) were discharged after surgery, 46 (37.4%) patients died. While in the adult group 85 patients were operated; 73 (85.9 %) patients were discharged after surgery, and 12 (14.1%) died.

Conclusions. Lateral ventricle tumors are complicated pathology manifesting by hypertensive syndrome, require a differentiated choice of adequate surgical approach, since it is accompanied by a high mortality rate and complications in the early postoperative period, mostly in children.**Keywords:** lateral ventricle neoplasm; single centre study; neurovisualisation; meningiomas.**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):34-8.**

Найближчі результати хірургічного лікування новоутворень бічних шлуночків мозку у дітей і дорослих

Поліщук М.Є.¹, Мехрзі М.К.², Смоланка А.В.^{3,4}

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, Україна

² Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгород, Україна

⁴ Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Надійшла до редакції 16.01.17.
Прийнята до публікації 04.04.17.

Адреса для листування:

Поліщук Микола Єфремович,
кафедра нейрохірургії,
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л.
Шупика, вул. Платона Майбороди,
32, Київ, Україна, 04050, e-mail:
neuroprofessor@gmail.com

Мета дослідження. Проаналізувати результати хірургічного лікування пухлин бічних шлуночків (ПБШ) різної гістоструктури у дітей і дорослих.

Матеріали і методи. Проведене ретроспективне моноцентрове дослідження за участі 243 пацієнтів, яких з приводу ПБШ лікували в Інституті нейрохірургії в період з 1990 по 2016 р., в тому числі 104 дорослих (54 жінки і 50 чоловіків) і 139 дитячого віку (89 хлопчиків і 50 дівчаток). Всім хворим проведено детальне клінічне обстеження з використанням нейровізуалізаційних методів. Оперовані 123 пацієнта дитячого віку (летальність 37,4%) і 85 дорослих (летальність 14,1%).

Результати. Клінічним проявом ПБШ був переважно гіпертензійний синдром — у 108 (77,7%) хворих дитячого віку і 83 (79,8%) дорослих.

У групі дітей оперовані 123 пацієнта; виписані після операції 77 (62,6%), померли 46 (37,4%); у групі дорослих оперовані 85 пацієнтів, виписані 73 (85,9%), померли 12 (14,1%).

Висновки. ПБШ представляють складну патологію, що проявляється гіпертензійним синдромом і потребує диференційованого вибору адекватної хірургічної тактики, супроводжується високою летальністю та частими ускладненнями в ранньому післяопераційному періоді, переважно у дітей.

Ключові слова: пухлинами бічних шлуночків; моноцентрове дослідження; нейровізуалізація; менингіоми.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):34-8.

Введение. По данным литературы, ОБЖ являются редкими опухолями головного мозга, составляющими от 0,81 до 1,6% всех опухолей головного мозга и около 3% всех внутричерепных опухолей у взрослых. Они включают широкий спектр доброкачественных, злокачественных и кистозных образований. Различают истинные внутрижелудочковые опухоли, возникающие из стенок или других структур желудочков мозга, с трансэпендимарным разрастанием или без такового. Опухоли, исходящие из соседних структур головного мозга с внутрижелудочковым трансэпендимарным экзофитным ростом рассматривают как вторичные внутрижелудочковые опухоли [1–7].

В 1854 г. Show представил одно из самых ранних сообщений о пациенте с ОБЖ [8, 9] в возрасте 63 лет, у которого правосторонний гемипарез, афазия и судороги существовали в течение 27 лет. По данным патологоанатомического исследования обнаружена неоднородная шароподобная фиброзная опухоль, расположенная в левом боковом желудочке. Опухоль, вероятно, была менингиомой [9].

В дальнейшем отмечено, что такие новообразования составляли лишь 0,75% всех внутричерепных опухолей. Представлены данные о серии из 2000 оперированных опухолей головного мозга, из которых 9 локализовались в боковом желудочке [1, 8]. Другие исследователи выявили 55 ОБЖ из 4289 опухолей головного мозга [10].

Существуют различные мнения относительно преобладания ОБЖ у пациентов разного возраста. Некоторые авторы 50% внутрижелудочковых опухолей у взрослых выявляли в боковом желудочке, в то время как в детском возрасте — лишь 25% [10, 11]. Другие авторы показали, что частота ОБЖ у детей больше, чем у взрослых, и составляет 5% [12] и 9% [13].

Летальность при наличии плексусапилломы интравентрикулярной локализации, охватывающей не только боковые, но и III, IV желудочки, составила у детей 28%, у взрослых — 30% [4].

Прогнозирование исхода хирургического лечения объемных образований боковых желудочков, как в отношении показателей выживаемости, так и качества жизни пациента, не изучено [14].

Однако оно является основополагающим для нейрохирургов при выборе тактики хирургического вмешательства.

Хирургическое удаление опухоли может избавить больного от последующих неприятностей, связанных с наличием и ростом новообразования. Однако труднодоступность ОБЖ и, соответственно, травматичность доступов к ним, а также гистологическое разнообразие внутрижелудочковых опухолей, большинство из которых, особенно в детском возрасте, склонны к рецидивированию, осложняют определение соотношения возможного риска и пользы [1].

Материалы и методы исследования. Проанализированы истории болезни 243 пациентов, которых по поводу ОБЖ различной локализации лечили в клинике в период с 1990 по 2016 г., в том числе 104 взрослых (54 женщины, 50 мужчин) и 139 детей (89 мальчиков, 50 девочек). Выделение таких возрастных групп целесообразно из-за различия определенных гистологических вариантов и исхода заболевания.

В детском возрасте наиболее часто выявляли плексусапиллому — у 47 (38,2%) пациентов, реже эпендимому — у 19 (15,4%), редко менингиому — у 2 (1,6%).

У взрослых преобладали менингиомы — у 27 (31,8%) больных, реже нейрцитомы — у 9 (10,6%),

эпендимомы — у 8 (9,4%), редко плексуспапилломы — у 1 (1,2%).

Оперированы 123 больных детского возраста. У 2 — проведена только биопсия опухоли, у 4 — операцию выполняли по разным причинам. У 10 больных первично выполнены вентрикулошунтирующие операции (ВШО), у 28 (22,8%) по поводу продолженного роста опухоли осуществляли как ВШО, так и повторное удаление опухоли.

После операции выписаны 77 (62,6%) пациентов, умерли 46 (37,4%).

Из 104 взрослых оперированы 85 (81,7%), произведено удаление опухоли, из них 9 — оперированы повторно.

Первым этапом выполняли ликворшунтирующие операции (ЛШО) с последующим повторным частичным или тотальным удалением опухоли по поводу ее продолженного роста.

У 9 больных выполнены только ВШО, у 2 — проведена диагностическая биопсия, у 2 — применена радиохирургия, 6 пациентов не оперированы из-за наличия противопоказаний.

У повторно оперированных пациентов первым этапом выполняли ЛШО или ВШО с последующим повторным частичным или тотальным удалением опухоли по поводу ее продолженного роста.

После операции выписаны 73 (85,9%) пациента, умерли 12 (14,1%).

Результаты и их обсуждение. Клинические проявления ОБЖ существенно зависели от возраста пациентов.

В детском возрасте до операции характерными были такие клинические проявления: внутричерепная гипертензия — у 108 (77,7%) больных, головная боль — у 82 (59%), окклюзионная гидроцефалия — у 46 (33,1%), рвота — у 52 (36,7%), статокординаторные нарушения — у 34 (25,2%), снижение остроты зрения, отек диска зрительного нерва — у 34 (24,5%), гипертонус мышц — у 32 (23%), гемипарез — у 24 (17,3%), вялость — у 23 (16,5%), эписиндром — у 19 (13,7%), раздражительность — у 18 (12,9%), отставание в развитии — у 17 (12,2%), нарушение сознания — у 9 (6,5%), гипотонус мышц — у 11 (7,9%), нарушение чувствительности — у 4 (2,9%), нарушение функции органов таза — у 4 (2,9%).

В возрасте старше 18 лет клиническими проявлениями ОБЖ были: внутричерепная гипертензия — у 83 (79,8%) больных, головная боль — у 71 (68,3%), снижение остроты зрения, отек диска зрительного нерва — у 36 (34,6%), рвота — у 33 (31,7%), статокординаторные нарушения — у 31 (29,8%), окклюзионная гидроцефалия — у 11 (10,6%), гипертонус мышц — у 7 (6,7%), нарушение сознания — у 7 (6,7%), вялость — у 6 (5,8%), гемипарез — у 6 (5,8%), эписиндром — у 6 (5,8%), нарушение чувствительности — у 6 (5,8%), мнестические нарушения — у 3 (2,9%), нарушения психики — у 2 (1,9%), гипотонус мышц — у 2 (1,9%), сенсомоторная афазия — у 1 (1%).

Из 85 оперированных взрослых тотальное удаление ОБЖ осуществлено у 61, субтотальное — у 23, частичное — у 1.

В раннем послеоперационном периоде у больных, которые выжили, наблюдали усугубление неврологических симптомов различной степени: стойкий

гемипарез — у 19 (15,4%) судорожные припадки — у 9 (7,3%) гомонимную гемианопсию — у 6 (4,9%) астазию-абазию — у 2 (1,6%), нарушения психики — у 2 (1,6%), тетрапарез — у 2 (1,62%), мнестические нарушения — у 1 (0,8%).

Из 123 оперированных пациентов детского возраста тотальное удаление ОБЖ осуществлено у 79, субтотальное — у 37, частичное — у 7.

Умерли 46 (37,4%) больных детского возраста, из них 40 — после первого вмешательства, 6 — после повторной операции, 2 — без операции (1 — на 2-е сутки после выписки, 1 — через 26 сут). Катамнез двоих детей не известен. Все больные умерли в раннем периоперационном периоде (от начала операции до 30 сут после нее), из них вследствие нарушения кровообращения головного мозга — 36, сердечно-легочной недостаточности — 11, отека ствола мозга — 6, кровоизлияния в ложе опухоли — 2, кровоизлияния в желудочки мозга — 3, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — 1, анафилактического шока с ДВС-синдромом — 2. У некоторых больных причиной смерти были одновременно несколько осложнений.

Из 85 оперированных взрослых пациентов выписаны после операции 73 (85,9%), умерли 12 (14,1%).

У 48 (65,7%) больных после операции наблюдали регресс неврологических симптомов, гипертонического синдрома с последующим выздоровлением.

После удаления ОБЖ отмечено восстановление оттока спинномозговой жидкости, что способствовало улучшению состояния, регрессу очаговых симптомов.

Усугубление неврологического дефицита отмечено у 25 (34,2%) из 73 взрослых больных, которые выжили: стойкий гемипарез возник у 11 (15,1%), гомонимная гемианопсия — у 4 (5,5%), сенсомоторная афазия — у 4 (5,5%), нарушения психики — у 2 (2,7%), внутрижелудочковое кровоизлияние — у 2 (2,7%), эпидуральная гематома — у 1 (1,4%), астеция-абазия — у 1 (1,4%).

Из умерших в раннем послеоперационном периоде 11 (12,9%) больных умерли после первой, 1 (1,2%) — после повторной операции. Причиной летального исхода были такие осложнения (нередко в сочетании): нарушение кровообращения головного мозга (у 8), сердечно-легочная недостаточность (у 2), отек головного мозга (у 1), отек ствола мозга (у 1), кровоизлияние в ложе опухоли (у 2), кровоизлияние в желудочки во время ВШО (у 4), ТЭЛА (у 1).

В табл. 1 и 2 представлены сведения о гистологических вариантах ОБЖ у больных разного возраста и исход лечения.

Наблюдения за весь период исследования показывают, что после хирургического вмешательства наиболее высокая летальность отмечена при плексуспапилломе и эпендимоме у больных детского возраста.

С 1990 по 2016 г. наблюдали высокую летальность в раннем послеоперационном периоде, что, возможно, обусловлено неудовлетворительным техническим обеспечением диагностических и лечебных комплексов.

Высокая летальность при плексуспапилломе отмечена в период с 1990 по 2000 г., из 16 оперированных больных умерли 12; с 2001 по 2010 г. из 21

Таблиця 1. Исход хирургического лечения больных детского возраста по поводу ОБЖ.

Гистология	Оперированы	Умерли	
		абс.	%
1990–2000			
Плексусапиллома	16	12	75
Эпендимома	9	6	66,7
Олигодендроастроцитомы	1	1	100
Другие	25	6	24
Всего	51	25	49
2001–2010			
Плексусапиллома	20	7	35
Эпендимома	8	5	62,5
Астроцитомы	5	2	40
Другие	24	4	16,7
Всего	57	18	31,6
2011–2016			
Плексусапиллома	11	1	9,1
Эпендимома	2	0	0
Примитивные нейроэктодермальные опухоли	5	1	20
Другие	13	1	7,7
Всего	31	3	9,7

Таблиця 2. Исход хирургического лечения взрослых больных по поводу ОБЖ.

Гистология	Оперированы	Умерли	
		абс.	%
1990–2000			
Менингиома	10	4	40
Эпендимома	2	1	50
Глиома	2	1	50
Другие	14	3	21,4
Всего	28	9	32,1
2001–2010			
Эпендимома	6	1	16,7
Астроцитомы	4	1	25
Нейроцитомы	4	0	0
Другие	19	1	5,3
Всего	33	3	9,1
2011–2016			
Олигодендроглиома	1	0	0
Субэпендимарная астроцитомы	2	0	0
Метастазы рака почки	1	0	0
Другие	20	0	0
Всего	24	0	0

оперированного больного умерли 7; с 2011 по 2016 г. из 13 оперированных больных умер 1.

Высокую летальность в раннем послеоперационном периоде наблюдали при эпендимоме с 1990 по 2000 г., из 9 оперированных больных умерли 6; с 2001 по 2010 г. из 8 оперированных больных умерли 5.

У взрослых больных, в отличие от детей, летальность гораздо ниже.

У взрослых больных отмечена более высокая летальность при менингиоме, в период с 1990 по 2000 г. из 10 оперированных больных умерли 4 (40%).

От эпендимомы из 2 оперированных больных умер 1 (50%).

В нейрохирургической практике в период с 2001 по 2016 г. установлена наименьшая летальность, что обусловлено улучшением технического обеспечения операции и ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Общая летальность уменьшилась у детей — с 49 до 9,6%, у взрослых — с 32,1 до 0%. Отмечено статистически достоверное улучшение результатов хирургического лечения, у детей при плексусапилломе уменьшение летальности с 75 до 9,1%, у взрослых при менингиоме — с 40 до 0%.

Выводы. 1. Среди клинических проявлений ОБЖ доминируют симптомы внутричерепной гипертензии — у 79,8% взрослых и 77,7% детей. Оклюзионную гидроцефалию более часто (33,1%) выявляли у больных детского возраста, чем у взрослых (10,6%). Очаговые симптомы возникают редко, в основном при внутримозговых опухолях, растущих в желудочки. Для менингиом характерно наличие очаговых симптомов.

2. ОБЖ в детском возрасте представлены гистологически более злокачественными формами, чем у взрослых, что обусловлено наличием более выраженных клинических симптомов, меньшей частотой успешного хирургического лечения, большей частотой послеоперационных осложнений и рецидивов, а также более чем в 3 раза большей летальностью (у детей — 37,4%, у взрослых — 14,1%) после операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

3. Внедрение методов нейровизуализации, микрохирургической техники, оптического увеличения (микроскоп, эндоскоп) способствовало значительному снижению летальности детей: с 1990 по 2000 г. — 49%, с 2001 по 2010 г. — 31,6%, с 2010 по 2016 г. — 9,7%; взрослых — соответственно 23,1, 1 и 0%.

4. Хирургия внутримозговых опухолей, растущих в боковые желудочки, сопряжена с высокой послеоперационной летальностью и частотой осложнений, что обусловлено повреждением соседних структур мозга. При выборе

метода лечения больных по поводу ОБЖ необходимо учитывать тяжесть клинического течения опухоли, ее локализацию и взаимоотношения с окружающими структурами и функциональными зонами мозга, риск возникновения послеоперационных осложнений, состояние больного, прогнозируемый исход. ВШО могут быть методом выбора как паллиативное вмешательство при высоком риске осложнений.

Список литературы

1. Мехрзи М.-К. Структура и распространение опухолей боковых желудочков / М.-К. Мехрзи // Зб. наук. праць співробітн. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2015. — Вип.24, кн.1. — С.258–264.
2. Вербова Л.Н. Диагностика и хирургическое лечение больных с опухолями боковых желудочков и прозрачной перегородки / Л.Н. Вербова, М.И. Шамаев, Т.А. Малышева // Укр. нейрохірург. журн. — 2009. — №4. — С.20–24.
3. Опухоли боковых желудочков: клинические проявления и хирургическое лечение / Н.А. Рыскельдиев, А.Ж. Жумадильдина, Х.А. Мустафин, Д.К. Тельтаев, Г.И. Оленбай, Б.С. Досжанов, Н.А. Сыгай // Нейрохирургия и неврология Казахстана. — 2012. — Вып.№2–3 (27–28). — С. 119–123.
4. Орлов Ю.А. Опухоли сосудистого сплетения головного мозга / Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский, А.А. Свист // Укр. нейрохірург. журн. — 2012. — №2. — С.13–17.
5. Шебзухова Л.М. Диагностика менингиом боковых и третьего желудочков головного мозга / Л.М. Шебзухова, В.П. Берснев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион Медицинские науки. Клин. медицина. — 2007. — №3. — С.80–88.
6. Danaila L. Primary tumors of the lateral ventricles of the brain / L. Danaila // Chirurgia (Bucur). — 2013. — V.108, N5. — P.616–630. PMID:24157104.
7. Tumors of the lateral ventricles / R. Delfini, M. Acqui, P.A. Oppido, R. Capone, A. Santoro, L. Ferrante // Neurosurg. Rev. — 1991. — V.14, N2. — P.127–133.
8. Cushing H. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results / H. Cushing, L. Eisenhardt. — Springfield, IL: Charles C Thomas, 1938. — P.139–149.
9. Abbott K.H. Intraventricular meningiomas: review of the literature and report of two cases / K.H. Abbott, C.B. Courville // Bull. Los Angeles Neurol. Soc. — 1942. — V.8. — P.12–28.
10. Pendl G. Surgery of tumours of the lateral ventricle / G. Pendl, E. Oztürk, K. Haselsberger // Acta Neurochir. (Wien). — 1992. — V.116. — P.128–136.
11. Koos WT. Intracranial tumors of infants and children / W.T. Koos, M. Miller. — Stuttgart: George Thieme, 1971. — P.315–321.
12. Lateral ventricle tumors in children: a series of 54 cases / G. Zuccaro, F. Sosa, V. Cuccia, F. Lubieniecky, J. Monges // Child's nervous system: CNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. — 1999. — V.15. — P.774–785.
13. Lapras C. Tumors of the lateral ventricles. Advances and technical standards in neurosurgery / C. Lapras, R. Deruty, P. Bret // Adv. Tech. Stand. Neurosurg. — 1984. — V.11. — P.103–167.
14. Tumors of the lateral ventricles of the brain: report of eight cases with suggestions of clinical management / E. De La Torre, E. Alexander Jr., C.H. Davis Jr., D.L. Crandell // J. Neurosurg. — 1963. — V.20. — P.461–170.

References

1. Mehrzi Mohamed-Kamel. Struktura i rasprostraneniye opukholey bokovykh zheludochkov [Structure and spread of tumors of the lateral ventricles]. Zb nauk prats' spivrobіtn NMAPO ім PL Shupika. 2015;24(1):258-64. Russian. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24%281%29__44
2. Verbova LN, Shamaev MI, Malysheva TA. Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh s opukholyami bokovykh zheludochkov i prozrachnoy peregorodki [Diagnosis and surgical treatment in patients with lateral ventricles tumors and transparent septum]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2009(4):20-4. Russian. <http://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-hirurgicheskoe-lechenie-bolnyh-s-opukholyami-bokovykh-zheludochkov-i-prozrachnoy-peregorodki>
3. Ryskeldiev NA, Zhumadildina AZ, Mustafin HA, Teltaev DC, Olenbay GI, Doszhanov BS, Sygay NA. Opukholi bokovykh zheludochkov: klinicheskie proyavleniya i khirurgicheskoye lecheniye. [Tumors of the lateral ventricles: clinical manifestations and surgical treatment]. Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan. 2012;2-3 (27-28):119-23. Russian. <http://cyberleninka.ru/article/n/opukholi-bokovykh-zheludochkov-klinicheskie-proyavleniya-i-hirurgicheskoe-lechenie#ixzz4cWnKQK6p>
4. Orlov YA, Shaverskiy AV, Svyst AO. [Choroid plexus tumors]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2012(2):13-7. Russian. <http://theunj.org/article/view/59041>.
5. Shebzuhova LM Bersnev VP. Diagnostika meningiom bokovykh i tret'yego zheludochkov golovnogogo mozga. [Diagnostics of meningiomas of the lateral and third ventricles of the brain]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region Meditsinskiye nauki. Klin Meditsina. 2007(3):80-8. Russian. <http://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskaya-diagnostika-meningiom-bokovykh-i-tretiyego-zheludochkov-golovnogogo-mozga#ixzz4cWqLWtGG>
6. Danaila L. Primary tumors of the lateral ventricles of the brain. Chirurgia (Bucur). 2013;108(5):616-30. PMID:24157104.
7. Delfini R, Acqui M, Oppido PA, Capone R, Santoro A, Ferrante L. Tumors of the lateral ventricles. Neurosurg Rev. 1991;14(2):127-33. PMID:1870718.
8. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas. Their classification, regional behavior, life history and surgical end results. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1938. p.139-49.
9. Abbot KH, Courville CB. Intraventricular meningiomas: review of literature and report of two cases. Bull Los Angeles Neurol Soc. 1942;7:12-28.
10. Pendl G, Oztürk E, Haselsberger K. Surgery of tumours of the lateral ventricle. Acta Neurochir (Wien). 1992;116(2-4):128-36. PMID:1502946.
11. Koos WT, Miller MH. Intracranial tumors of infants and children. Stuttgart: George Thieme; 1971. p.315-21.
12. Zuccaro G, Sosa F, Cuccia V, Lubieniecky F, Monges J. Lateral ventricle tumors in children: a series of 54 cases. Childs Nerv Syst. 1999;15(11-12):774-85. DOI:10.1007/s003810050470. PMID:10603022.
13. Lapras C, Deruty R, Bret P. Tumors of the lateral ventricles. Adv Tech Stand Neurosurg. 1984;11:103-67. PMID:6536266.
14. De La Torre E, Alexander E Jr, Davis CH Jr, Crandell DL. Tumors of the lateral ventricles of the brain: report of eight cases with suggestions of clinical management. J Neurosurg. 1963;20:461-70. DOI:10.3171/jns.1963.20.6.0461. PMID:14192110.

Оригинальная статья = Original article = Оригінальна стаття

УДК 616.831-001-036.22

Сравнительная оценка клинических особенностей тяжелой черепно-мозговой травмы при благоприятном и фатальном исходе

Пятикоп В.А., Масалитин И.Н.

Кафедра нейрохирургии,
Харьковский национальный
медицинский университет,
Харьков, УкраинаПоступила в редакцию 17.02.17.
Принята к публикации 04.05.17.**Адрес для переписки:**Масалитин Игорь Николаевич,
Кафедра нейрохирургии,
Харьковский национальный
медицинский университет, пр.
Науки, 4, Харьков, 61022, e-mail:
jiledik@gmail.com**Цель работы** — сравнительная оценка клинических особенностей тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) при благоприятном и фатальном исходе.**Материалы и методы.** Проанализированы 299 историй болезни пострадавших при тяжелой изолированной ЧМТ, которых лечили в нейрохирургическом отделении Харьковской областной клинической больницы в период с 2010 по 2013 г.**Результаты.** Установлено, что пострадавшие, которые умерли, были госпитализированы в достоверно более тяжелом состоянии, о чем свидетельствовали показатели ШКГ, DRS и RTS, наличие больших по объему патологических субстратов, большего числа очагов повреждения головного мозга, более выраженное смещение срединных структур.**Выводы.** Статистически значимыми предикторами фатального исхода ЧМТ являются низкие показатели ШКГ и RTS при госпитализации, наличие больших по объему патологических субстратов, их число и локализация, значительное смещение срединных структур головного мозга.**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма; клиническое течение; исход.**Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):39-43.****Comparative assessment of clinical peculiarities of severe cerebrocranial trauma in benign and mortal outcome**

Vladimir A. Pyatikop, Igor N. Masalitin

Department of Neurosurgery,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, UkraineReceived, February 17, 2017.
Accepted, May 04, 2017.**Address for correspondence:**Igor N. Masalitin, Department of
Neurosurgery, Kharkiv National
Medical University, 4 Nauki Ave,
Kharkov, 61022, e-mail: jiledik@
gmail.com**The aim** of the paper was to compare clinical peculiarities of severe cerebrocranial trauma in benign and mortal outcome.**Materials and methods.** The paper analyzed 299 case histories of patients with severe cerebrocranial trauma, treated in Neurosurgical Department of Kharkiv Regional Clinical hospital from 2010 to 2013.**Results.** The patients who died due to severe cerebrocranial trauma were found to be hospitalized in severe condition confirmed by indices of Glasgow Coma Scale, DRS and RTS, large pathological substrates, a great number of lesions of the brain and displacement of medial structures.**Conclusions.** Statistically significant predictors of mortal outcome are low indices of Glasgow Coma Scale and RTS during hospital admission as well as large pathological substrates, their number and localization, significant displacement of medial structures of the brain.**Keywords:** cerebrocranial trauma; clinical progression; outcome.**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):39-43.****Порівняльна оцінка клінічних особливостей тяжкої черепно-мозкової травми за сприятливого і фатального наслідку**

Пятикоп В.О., Масалітін І.М.

Кафедра нейрохірургії, Харківський
національний медичний
університет, Харків, УкраїнаНадійшла до редакції 17.02.17.
Прийнята до публікації 04.05.17.**Адреса для листування:**Масалітін Ігор Миколайович,
Кафедра нейрохірургії, Харківський
національний медичний
університет, пр. Науки, 4, Харків,
61022, e-mail: jiledik@gmail.com**Мета роботи** — порівняльна оцінка клінічних особливостей тяжкої ізольованої черепно-мозкової травми (ЧМТ) за сприятливого та фатального наслідку.**Матеріали і методи.** Проаналізовані 299 історій хвороби потерпілих з тяжкою ізольованою ЧМТ, яких лікували у нейрохірургічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні в період з 2010 по 2013 р.**Результати.** Встановлено, що потерпілі, які померли, були госпіталізовані у достовірно тяжчому стані, про що свідчать показники ШКГ, DRS та RTS, наявність великих за об'ємом патологічних субстратів, більшої кількості вогнищ ушкодження головного мозку, більш виражене зміщення срединних структур.**Висновки.** Статистично значущими предикторами фатального наслідку ЧМТ є низькі показники ШКГ та RTS при госпіталізації, наявність великих за об'ємом патологічних субстратів, їх кількість та локалізація, значне зміщення срединних структур головного мозку.**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; клінічний перебіг; наслідки.**Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):39-43.**

Введение. Одним из наиболее часто возникающих видов травмы (30–50% всех травматических повреждений) является ЧМТ, занимающая первое место в структуре нейрохирургических заболеваний [1]. По данным ВОЗ, частота ЧМТ ежегодно увеличивается не менее чем на 2%. В последние годы отмечено более тяжелое течение ЧМТ, что обуславливает смерть или глубокую инвалидизацию пострадавших [2, 3]. ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности пострадавших в возрасте до 45 лет, опережая опухолевые и сосудистые заболевания. В Европе более чем у 700 тыс. пациентов отмечены последствия ЧМТ [4], на их содержание расходуют ежегодно более 3 млрд. евро [5]. В США ЧМТ ежегодно возникает у 1,4 млн. пострадавших, из них почти 50 тыс. — умирают, почти у 80 000 тех, которые выжили, устанавливают инвалидность [6].

Анализ данных статистики о причинах ЧМТ в Украине показал, что первое место занимает травма в быту (73,2%), второе — на улице (12,8%), третье — дорожно-транспортная (8,6%), четвертое — производственная (1,37%), пятое — спортивная (0,37%) [7]. ЧМТ в Украине ежегодно отмечают у 100–200 тыс. пострадавших, из них 11,5–13,5 тыс. — дети до 15 лет. В структуре общего травматизма внутричерепная травма составляет около 4% [7–9].

Значительная распространенность ЧМТ, особенно у пациентов трудоспособного возраста, высокая смертность и инвалидизация, длительная нетрудоспособность после ЧМТ определяют актуальность исследования особенностей ее течения и исхода, что позволит повысить эффективность лечения и профилактики возможных осложнений.

Цель работы — сравнительная оценка клинических особенностей тяжелой изолированной ЧМТ при благоприятном и фатальном исходе.

Материалы и методы исследования. Проанализированы 299 историй болезни пострадавших с тяжелой изолированной ЧМТ, которых лечили в нейрохирургическом отделении Харьковской областной клинической больницы в период с 2010 по 2013 г. У 219 (73±2,5)% пострадавших исход заболевания был благоприятным, у 80 (27±2,5)% — фатальным. Из пациентов, которые выжили, 181 (83±2,5)% — мужчина, 38 (17±2,5)% — женщин; из тех, которые умерли, соответственно 69 (86±3,9)% и 11(14±3,9)%. Возраст выживших пациентов от 18 до 89 лет, в среднем (42,8±17,3) года; умерших — от 19 до 86 лет, в среднем (47,0±15,8) года. Следует отметить, что возрастной и гендерный состав групп выживших и умерших пациентов сходный, что позволяет сравнивать результаты исследования.

Пациентов обследовали в соответствии со стандартами и протоколами оказания медицинской помощи пострадавшим с ЧМТ. Всем пациентам при госпитализации, через 72 ч и перед выпиской проведены развернутые клинические и биохимические исследования крови. Определяли показатели сердечно-сосудистой (частота сокращений сердца — ЧСС, артериальное давление — АД) и дыха-

тельной (частота дыхания — ЧД) систем, проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга с определением объема патологического субстрата и его локализации, а также наличия смещения срединных структур головного мозга.

Состояние пациентов при госпитализации, перед выпиской, а также при повторном поступлении в стационар оценивали также с помощью шкал: шкалы ком Глазго (ШКГ), шкалы оценки трудоспособности (Disability Rating Scale — DRS) [10, 11]. Для оценки состояния пациентов при госпитализации использовали модифицированную шкалу оценки степени тяжести травмы (Revised Trauma Score — RTS) [12]. При расчете показателя шкалы RTS использовали значения показателей ШКГ, систолического АД и ЧД. Значениям этих показателей соответствовало число баллов, которые суммировали. При сумме баллов 12 состояние пострадавшего оценивали как средней тяжести, 11 баллов — тяжелое, 10 баллов и меньше — крайне тяжелое.

Результаты исследований обработаны с использованием методов вариационной статистики, анализа альтернативных признаков, непараметрических критериев (χ^2 и Манна-Уитни), корреляционного анализа. Для статистического анализа использовали статистический пакет Statistica 6.0. Проверка законов распределения анализируемых показателей проведена с использованием критерия Шапиро-Уилкса.

Результаты и их обсуждение. В группе выживших при госпитализации преобладали пациенты в состоянии средней тяжести (59%), группе умерших — в крайне тяжелом состоянии (73%); в группе с благоприятным исходом заболевания около 90% пациентов были в состоянии средней тяжести и тяжелом, в группе с фатальным исходом — 79% в тяжелом и крайне тяжелом состоянии (**табл. 1**).

При оценке объема патологического субстрата, проведенной на основании данных КТ, в группе умерших пациентов он составил от 0 до 530 см³, в среднем 117,7 см³, в группе выживших — от 0 до 392 см³, в среднем 61,1 см³. Из-за значительного разброса значений показателя достоверные различия в группах пациентов не выявлены. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ с учетом типа патологического субстрата и его объема в группах выживших и умерших пациентов (**табл. 2**). Установлено, что частота выявления эпидуральных гематом и очагов контузии в обеих группах достоверно не различалась; частота субдуральных гематом — достоверно больше у умер-

Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести состояния при госпитализации

Исход	Состояние при госпитализации	Число больных
Благоприятный (n=219)	Крайне тяжелое	22 (10±2,0)**; $\chi^2=116,6$; $p=0,00001$
	Тяжелое	68 (31±3,1)
	Средней тяжести	128 (59±3,3)*; $\chi^2=75,7$; $p=0,00001$
Фатальный (n=80)	Крайне тяжелое	58 (73±5,0)
	Тяжелое	21 (25±4,8)
	Средней тяжести	1 (2±1,6)

Примечание. * — различия частоты состояния средней тяжести в группах с благоприятным и фатальным исходом заболевания достоверны по критерию χ^2 ; ** — различия частоты крайне тяжелого состояния в группах достоверны по критерию χ^2 .

Таблица 2. Распределение пациентов с ЧМТ в зависимости от типа и объема патологического субстрата

Тип патологического субстрата	Объем субстрата, см ³	Исход ЧМТ	
		благоприятный	фатальный
Эпидуральная гематома n ₁ =33 (15,0±2,4) n ₂ =11 (14±3,9)	До 50	14 (42±8,6)	0*; $\chi^2=6,8$; p=0,02
	51–100	10 (30±8,0)	0*; $\chi^2=4,3$; p=0,03
	101–150	7 (21±7,1)	5 (45±15)
	Более 151	3 (7±4,4)	6 (55±15)*; $\chi^2=10,5$; p=0,01
Субдуральная гематома n ₁ =82 (37±3,3) n ₂ =50 (63±5,4)** $\chi^2=14,9$; p=0,0001	Пластинчатая	5 (6±2,6)	2 (4±2,8)
	До 50	11 (13±3,7)	7 (14±4,9)
	51–100	36 (44±5,5)	9 (18±5,4)*; $\chi^2=10,6$; p=0,002
	10–150	24 (29±5,0)	15 (30±6,4)
Очаг контузии n ₁ =92 (42±3,3) n ₂ =26 (33±5,3)	Более 151	6 (7±2,8)	17 (34±6,7)*; $\chi^2=15,4$; p=0,0001
	До 50	51 (55±5,2)	7 (27±8,7)*; $\chi^2=6,6$; p=0,01
	51–100	23 (25±4,5)	5 (19±7,7)
	101–150	12 (13±3,5)	8 (31±9,1)*; $\chi^2=4,5$; p=0,03
Внутричерепная гематома n ₁ =10 (4,7±2,1) n ₂ =10 (13±3,8)** $\chi^2=4,5$; p=0,01	Более 151	6 (7±2,7)	6 (23±8,3)*; $\chi^2=6,1$; p=0,01
	До 50	1 (10±7,5)	0
	51–100	7 (70±14,5)	2 (20±12,6)*; $\chi^2=5,1$; p=0,02
	101–150	1 (10±7,5)	1 (10±7,5)
	Более 151	1 (10±7,5)	7 (70±14,5)*; $\chi^2=7,5$; p=0,006

Примечание. n₁ — группа выживших пациентов с соответствующим типом патологического субстрата; n₂ — группа умерших пациентов с соответствующим типом патологического субстрата; * — различия частоты выявления объема патологического субстрата соответствующего типа в группах пациентов при благоприятном и фатальном исходе заболевания достоверны по критерию χ^2 с поправкой Йетса; ** — различия частоты выявления типа патологического субстрата в группах при благоприятном и фатальном исходе заболевания достоверны по критерию χ^2 с поправкой Йетса.

ших пациентов. Также достоверно чаще в этой группе выявляли внутричерепные гематомы.

При сравнении распределения больных в зависимости от объема патологического субстрата при каждом из выделенных его типов установлено, что по большинству позиций полученные результаты достоверно различались. Так, эпидуральную гематому объемом до 100 см³ достоверно чаще выявляли у выживших пациентов с ЧМТ, более 151 см³ — у умерших. Очаги контузии объемом до 50 см³ достоверно чаще наблюдали у выживших пациентов, объемом более 101 см³ — у умерших. Аналогично, внутричерепную гематому объемом 51–100 см³ достоверно чаще выявляли при благоприятном исходе ЧМТ, более 151 см³ — при фатальном.

Представляет интерес исследование корреляции между тяжестью состояния пострадавшего при госпитализации (по шкале RTS) и объемом патологического субстрата. У пациентов обеих групп выявлена значимая корреляция между показателем RTS и объемом субстрата. В группе выживших значимый коэффициент корреляции Спирмена $r=-0,38$ ($p<0,05$), в группе

умерших — $r=-0,41$ ($p<0,05$). Полученный результат подтверждает значительное влияние объема повреждения мозга на тяжесть состояния пострадавшего, независимо от исхода ЧМТ.

Кроме объема очага повреждения, проведена сравнительная оценка числа очагов повреждения мозга (**табл. 3**) и их локализации (**табл. 4**) в группах выживших и умерших пациентов. Отсутствия очагов и один очаг достоверно чаще выявляли в группе выживших пациентов (у 56% выживших и 22% — умерших);

Таблица 3. Распределение пациентов с ЧМТ в зависимости от числа очагов повреждения мозга

Число очагов	Исход заболевания	
	благоприятный (n=219)	фатальный (n=80)
0	39 (18±2,4)	4 (5±2,4)* $\chi^2=7,8$; p=0,005
1	84 (38±3,3)	14 (17±4,2)* $\chi^2=11,6$; p=0,0007
2	41 (19±2,7)	10 (13±3,8)
3	43 (20±2,7)	23 (29±5,1)
4	12 (5±1,5)	14 (17±4,2)* $\chi^2=10,7$; p=0,001
5	0	15 (19±4,4)* $\chi^2=43,2$; p=0,00001

Примечание. * — различия частоты выявления числа очагов при благоприятном и фатальном исходе ЧМТ достоверны по критерию χ^2 .

Таблица 4. Распределение пациентов с ЧМТ в зависимости от локализации очагов повреждения мозга

Локализация очага повреждения	Исход ЧМТ		Всего
	благоприятный (n=219)	фатальный (n=80)	
Мозолистое тело	1 (0,5±0,3)	0	1 (0,3±0,2)
Лобная доля	30 (14±2,3)	46 (58±5,5)*; $\chi^2=48,1$; p=0,00001	76 (25±2,5)
Теменная доля	108 (49±3,3)	52(65±5,3)*; $\chi^2=5,8$; p=0,01	160 (54±2,9)
Височная доля	93 (43±3,3)	63 (79±4,6)*; $\chi^2=30,9$; p=0,00001	156 (52±2,8)
Заднечерепная локализация	93 (43±3,3)	13 (16±4,1)*; $\chi^2=17,6$; p=0,00001	106 (35±2,8)
Затылочная доля	18 (8±1,8)	30 (38±5,4)*; $\chi^2=37,3$; p=0,00001	48 (16±2,1)

Примечание. * — различия частоты выявления соответствующей локализации повреждения у пациентов при благоприятном и фатальном исходе достоверны по критерию χ^2 .

4 очага повреждения выявлены у 5% выживших и 36% умерших, что свидетельствовало о достоверном влиянии числа очагов повреждения мозга на исход заболевания.

При оценке локализации очагов повреждения обнаружены достоверные различия в исследованных группах по всем позициям. Так, локализацию повреждения в лобной, теменной, височной и затылочной долях достоверно чаще выявляли у умерших пациентов, заднечерепной локализации — у выживших. Поскольку у одного пациента возможно несколько очагов повреждения мозга, сочетание областей их локализации может быть крайне неблагоприятным для выживания.

Большое значение для исхода ЧМТ имеет смещение срединных структур головного мозга. В группе выживших пациентов смещение срединных структур составило от 0 до 17 мм, среднем 2,7 мм; в группе умерших — от 0 до 25 мм, в среднем 7,7 мм. У 133 (61±3,3)% выживших пациентов не было смещения, в группе умерших — только у 22 (27±5,0)%. Число пациентов без смещения срединных структур головного мозга в группах выживших и умерших достоверно различалось по критерию χ^2 ($\chi^2=25,9$; $p=0,00001$). Таким образом, в группе умерших пациентов смещение срединных структур головного мозга наблюдали достоверно чаще, чем в группе выживших.

Исход ЧМТ оценивали с помощью ШКГ и шкалы DRS (табл. 5). На основании представленных данных можно отметить наличие достоверных различий в значениях показателей шкал в исследуемых группах. У пациентов с благоприятным исходом ЧМТ достоверно выше показатель ШКГ и ниже показатель DRS, чем у пациентов с фатальным исходом.

Сравнительный анализ клинических особенностей тяжелой ЧМТ при благоприятном и фатальном исходе заболевания позволяет сделать следующие выводы.

Выводы. 1. При фатальном исходе ЧМТ (73±5,0)% пациентов были госпитализированы в крайне тяжелом состоянии, с низким уровнем сознания.

2. Тяжесть состояния пострадавших зависит от объема патологического субстрата, что подтверждает наличие значимой корреляции между показателем RTS и объемом субстрата, как в группе умерших, так и выживших.

3. Объем патологического субстрата в группе умерших составил от 0 до 530 см³, в среднем 117,7 см³, в группе выживших — от 0 до 392 см³, в среднем

61,1 см³, что свидетельствовало о более выраженном повреждении головного мозга при фатальном исходе ЧМТ.

4. Отсутствие очагов и один очаг повреждения мозга достоверно чаще выявляли в группе выживших пациентов (56% выживших и только 22% — умерших); 4 очага повреждения головного мозга и более выявлены у 5% выживших и 36% умерших, что подтверждает достоверное влияние числа очагов повреждения мозга на исход заболевания.

5. В группе выживших пациентов смещение срединных структур головного мозга составило от 0 до 17 мм, в среднем 2,7 мм; в группе умерших — от 0 до 25 мм, в среднем 7,7 мм. В группе выживших у 133 (61±3,3)% пациентов не выявлено смещение срединных структур головного мозга, в группе умерших — только у 22 (27±5,0)%, что достоверно реже по критерию χ^2 ($p=0,00001$).

6. Статистически значимыми предикторами фатального исхода ЧМТ являются низкие показатели ШКГ и RTS при госпитализации, наличие больших по объему патологических субстратов, их число и локализация, значительное смещение срединных структур головного мозга.

Список литературы

- Seizeur R. Epidemiology of traumatic head injuries / R. Seizeur, V. Seguen // Soins. — 2012. — V.763. — P.32-33.
- Traumatic brain injury in Latin America: lifespan analysis randomized control trial protocol / R.M. Chesnut, N. Temkin, N. Carney, S. Dikmen, J. Pridgeon, J. Barber, J.M. Celix, K. Chaddock, M. Cherner, T. Hendrix, S. Lujan, J. Machamer, G. Petroni, C. Rondina, W. Videtta // Neurosurgery. — 2012. — V.71, N6. — P.1055-1063.
- Клиническое руководство по черепно-мозговой травме; под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. — М.: Антидор, 2002. — Т.1. — 550 с.
- Consensus document on European brain research / M. Di Luca, M. Baker, R. Corradetti, H. Kettenmann, J. Mendlewicz, J. Olesen, I. Ragan, M. Westphal // Eur. J. Neurosci. — 2011. — V.33, N5. — P.768-818.
- Costs of disorders of the brain in Europe 2010 / A. Gustavsson, M. Svensson, F. Jacobi, C. Allgulander, J. Alonso, E. Beghi, R. Dodel, M. Ekman, C. Faravelli, L. Fratiglioni, B. Gannon, D.H. Jones, P. Jennum, A. Jordanova, L. Jönsson, K. Karampampa, M. Knapp, G. Kobelt, T. Kurth, R. Lieb, M. Linde, C. Ljungcrantz, A. Maercker, B. Melin, M. Moscarelli, A. Musayev, F. Norwood, M. Preisig, M. Pugliatti, J. Rehm, L. Salvador-Carulla, B. Schlehofer, R. Simon, H.C. Steinhausen, L.J. Stovner, J.M. Vallat, P. Van den Bergh, J. van Os, P. Vos, W. Xu, H.U. Wittchen, B. Jönsson, J. Olesen // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2011. — V.21, N10. — P.718-779.
- Черепно-мозговая травма [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://ilive.com.ua/health/cherepno-mozgovaya>

Таблица 5. Средние значения показателей шкал у пациентов с ЧМТ

Исход	Шкала	Срок наблюдения		
		при госпитализации	перед выпиской	при повторной госпитализации
Благоприятный (n=219)	ШКГ	12,6±2,7	13,8±1,4	14,8±0,8 ¹
	DRS	9,4±3,8	4,8±4,0	2,1±1,2 ²
Фатальный (n=80)	ШКГ	7,3±2,8*	—	—
	DRS	24,0±5,7**	—	—

Примечание. * — различия средних значений показателя ШКГ при госпитализации в группах выживших и умерших пациентов достоверны по критерию Манна-Уитни ($p<0,05$); ** — различия средних значений показателя DRS при госпитализации в группах выживших и умерших пациентов достоверны по критерию Манна-Уитни ($p<0,05$); ¹ — различия средних значений показателя ШКГ при первичной и повторной госпитализации достоверны по критерию Манна-Уитни ($p<0,05$); ² — различия средних значений показателя DRS при первичной и повторной госпитализации достоверны по критерию Манна-Уитни ($p<0,05$).

travma_108127i15958.html

7. Лехан В. М. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні / В. М. Лехан, А.П. Гук // Україна. Здоров'я нації. — 2010. — Вип.2(4). — С.7—14.
8. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / Е.Г. Педаченко, С.Я. Семисалов, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш. — Донецк: Апекс, 2002. — 156 с.
9. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговой травмы в Украине / Н.К. Хобзей, Е.Г. Педаченко, В.А. Голик, А.П. Гук, Н.А. Гондуленко // Україна. Здоров'я нації. — 2011. — Вип.3(19). — С.30—34.
10. Eliason M.R. Predictive Validity of Rappaport's Disability Rating Scale in Subjects with Acute Brain Dysfunction / M.R. Eliason, B.W. Topp // Phys. Ther. — 1984. — V.64, N9. — P.1357—1360.
11. McNett M. A Review of the Predictive Ability of Glasgow Coma Scale Scores in Head-Injured Patients / M. McNett // J. Neurosci. Nurs. — 2007. — V.39, N2. — P.68—75.
12. Оценка тяжести травмы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://ilive.com.ua/health/ocenka-tyazhesti-travmy_105702i15989.html
5. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jennum P, Jordanova A, Jönsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehofer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jönsson B, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(10):718-79. DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008. PMID:21924589.
6. Cherepno-mozgovaya travma [Traumatic brain injury]. [Internet]. Available at: http://ilive.com.ua/health/cherepno-mozgovaya-travma_108127i15958.html
7. Lekhan VM, Huk AP. Osoblyvosti epidemiolohiyi cherepno-mozkovoyi travmy v Ukraini [Specifics of traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. Ukrayina. Zdorovya Natsiyi. 2010;2(14):7-14. Ukrainian. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2010_2_3
8. Pedachenko YeG, Semisalov SYa, Yel'skiy VN, Kardash AM. Klinicheskaya epidemiologiya cherepno-mozgovoy travmy [Clinical epidemiology of traumatic brain injury]. Donetsk: Apeks; 2002. Russian.
9. Hobzey NK, Pedachenko YeG, Golyk VA, Huk AP, Gondulenko NA. Epidemiologiya invalidnosti vsledstviy cherepno-mozgovoy travmy v Ukraine [Disability due to traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. Ukrayina. Zdorovya Natsiyi. 2011;3(19):30-4. Russian. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN_2011_3_7
10. Eliason MR, Topp BW. Predictive validity of Rappaport's Disability Rating Scale in subjects with acute brain dysfunction. Phys Ther. 1984;64(9):1357-60. PMID:6473516.
11. McNett M. A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. J Neurosci Nurs. 2007;39(2):68-75. PMID:17477220.
12. Otsenka tyazhesti travmy [Injury severity score]. [Internet]. http://ilive.com.ua/health/ocenka-tyazhesti-travmy_105702i15989.html

References

1. Seizeur R, Seguen V. [Epidemiology of traumatic head injuries]. Soins. 2012;763:32-3. French. PMID:22533284.
2. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Pridgeon J, Barber J, Celix JM, Chaddock K, Cherner M, Hendrix T, Lujan S, Machamer J, Petroni G, Rondina C, Videtta W. Traumatic brain injury in Latin America: lifespan analysis randomized control trial protocol. Neurosurgery. 2012;71(6):1055-63. DOI:10.1227/NEU.0b013e31827276b7. PMID:22986600.
3. Klinicheskoye rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme [Clinical guidelines for traumatic brain injury]; eds. Konovalov AN, Likhтерman LB, Potapov AA. Moscow: Antidor; 2002;1. Russian.
4. Di Luca M1, Baker M, Corradetti R, Kettenmann H, Mendlewicz J, Olesen J, Ragan I, Westphal M. Consensus document on European brain research. Eur J Neurosci. 2011;33(5):768-818.

Научный редактор: А.П. Гук, к.мед.н.

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.833.58-089:615.84:616-073.97-092.9

Електронейроміографічні кореляти відновлення функції сідничого нерва після його пересічення та зварного епіневрального з'єднання в експериментіЦимбалюк В.І.¹, Молотковець В.Ю.¹, Медведєв В.В.¹, Лузан Б.М.¹, Турук Л.С.¹, Татарчук М.М.², Драгунцова Н.Г.³¹ Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, Україна² Відділ відновлювальної та функціональної нейрохірургії, відділення відновної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна³ Відділ експериментальної нейрохірургії та клінічної фармакології, лабораторія експериментальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 16.03.17.

Прийнята до публікації 30.03.17.

Адреса для листування:

Медведєв Володимир Вікторович, Кафедра нейрохірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Мета: оцінити ефективність зварного епіневрального з'єднання кукс сідничого нерва після його пересічення на основі показників електронейроміографії (ЕНМГ), реєстрованих у литковому м'язі.**Матеріали і методи дослідження.** Експериментальні тварини — білі безпородні щури-самці (маса тіла 350–450 г, вік 7 міс); травма — пересічення лівого сідничого нерва у середній третині; експериментальні групи — 1 (невротомія, n=18), 2 (невротомія + нейрорафія, n=13), 3 (невротомія + зварне з'єднання, n=15); метод дослідження — пряма голкова ЕНМГ (стимуляція сідничого нерва, реєстрація відповіді у литковому м'язі) через 3 і 5 міс після травми.**Результати.** Модель пересічення сідничого нерва з тимчасовим обмеженням рухливості кінцівки релевантна щодо оцінки ефективності відновного втручання з приводу такої травми. Через 5 міс відзначали статистично значуще переважання амплітуди М-відповіді травмованої кінцівки у тварин після зварного з'єднання порівняно з такою після нейрорафії — відповідно (17,3±2,3 та (8,4±0,9) мВ (p=0,005). Різниця амплітуди М-відповіді литкового м'яза лівої та правої задніх кінцівок після зварного з'єднання кукс сідничого нерва, на відміну від нейрорафії, тимчасова, свідчить про кращий перебіг регенераційного процесу. Відсутність відмінності показників ЕНМГ лівої та правої задніх кінцівок через 3 і 5 міс після ізольованої невротомиї на тлі високої амплітуди М-відповіді через 5 міс спостереження свідчить про можливість альтернативної реіннервації досліджуваного м'яза терміналами інтактних нервових стовбурів.**Висновок.** Високочастотне електричне зварювання епіневрію забезпечує надійне з'єднання кукс нерва, за окремими показниками ЕНМГ більш результативне, ніж стандартна нейрорафія.**Ключові слова:** невротомия; нейрорафія; зварне з'єднання біологічних тканин; електронейроміографія; регенерація периферійного нерва.**Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):44-9.****Electroneuromyographic correlates of sciatic nerve function restoration after its resection and welded epineural coaptation in the experiment**Vitaliy I. Tsymbaliuk¹, Vitaliy Y. Molotkovets¹, Volodymyr V. Medvediev¹, Borys M. Luzan¹, Lesia S. Turuk¹, Mykhaylo M. Tatarchuk², Natalya G. Draguntsova³¹ Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Laboratory of Experimental Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received, March 16, 2017.

Accepted, March 30, 2017.

Address for correspondence:

Volodymyr Medvediev, Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, 32 Platona Mayborody St, Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Objective: To estimate the effectiveness of welding epineural coaptation of the residual sciatic nerve after resection based on electroneuromyographic (ENMG) parameters obtained in the gastrocnemius muscle.**Materials and methods.** Experimental animals were albino outbreed male rats (350–450 g, 7 months old); trauma model was the resection of the left sciatic nerve in the middle third; the experimental groups were as following: 1 — neurotomy (n = 18), 2 — neurotomy + neurosuture (n = 13), 3 — neurotomy + welding coaptation (n = 15); the method of investigation was direct needle ENMG (sciatic nerve stimulation, responses were registered in gastrocnemius muscle) in 3 and 5 months after injury.**Results.** The model of the nerve trauma with a temporary restriction of limb mobility is relevant for evaluating the effectiveness of restorative interventions in this type of pathology. In 5 months of observation there was found a significant prevalence of M-response amplitude in the injured limb compared to neurorrhaphy (17.3 ± 2.3 vs. 8.4 ± 0.9 mV, respectively; p = 0.005). M-response amplitude lateralization after the welded coaptation, in contrast to neurorrhaphy, is of temporary nature, indicating the improved regeneration process. Absence of ENMG-indices lateralization in 3 and 5 months after the neurotomy and high values of the M-response amplitude in 5 months indicated the possibility of gastrocnemius alternative re-innervations by terminals of intact nerve trunks.

Conclusion. High-frequency electric epineural welding provides a reliable coaptation of the residual nerve, and, taking into account some ENMG indicators, is more effective than neurorrhaphy.

Keywords: *neurotomy; neurorrhaphy; welding coaptation of biological tissues; electroneuromyography; peripheral nerve regeneration.*

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):44-9.

Электронейромиографические корреляты восстановления функции седалищного нерва после его пересечения и сварного эпинеурального соединения в эксперименте

Цымбалюк В.И.¹, Молотковец В.Ю.¹, Медведев В.В.¹, Лузан Б.Н.¹, Турук Л.С.¹, Татарчук М.М.², Драгунцова Н.Г.³

¹ Кафедра нейрохирургии, Национальный медицинский университет имени А.А.

Богомольца, Киев, Украина

² Отдел восстановительной и функциональной нейрохирургии, отделение восстановительной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отдел экспериментальной нейрохирургии и клинической фармакологии, лаборатория экспериментальной нейрохирургии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 16.03.17.

Принята к публикации 30.03.17.

Адрес для переписки:

Медведев Владимир Викторович,
Кафедра нейрохирургии,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: vavo2010@gmail.com

Цель: оценить эффективность сварного эпинеурального соединения культей пересеченного седалищного нерва на основе показателей электронейромиографии (ЭНМГ), которые регистрировали в икроножной мышце.

Материалы и методы. Животные — белые беспородные крысы-самцы (масса тела 350–450 г, возраст 7 мес); травма — пересечение левого седалищного нерва в средней трети; экспериментальные группы — 1 (невротомия, n=18), 2 (невротомия + нейрорафия, n=13), 3 (невротомия + сварное соединение, n=15); метод исследования — прямая иглочатая ЭНМГ (стимуляция седалищного нерва, регистрация ответов в икроножной мышце) через 3 и 5 мес после травмы.

Результаты. Модель пересечения седалищного нерва с временным ограничением подвижности конечности релевантна относительно оценки эффективности восстановительных вмешательств при такой травме. Через 5 мес отмечено статистически значимое преобладание амплитуды М-ответа травмированной конечности у животных после сварного соединения по сравнению с таковой после нейрорафии, соответственно (17,3±2,3) и (8,4±0,9) мВ (p=0,005). Латерализация амплитуды М-ответа икроножной мышцы после сварного соединения культей седалищного нерва, в отличие от нейрорафии, временная, что свидетельствует о большей результативности процесса регенерации. Отсутствие латерализации показателей ЭНМГ через 3 и 5 мес после изолированной невротомии на фоне высокой амплитуды М-ответа через 5 мес наблюдения свидетельствует о возможности альтернативной реиннервации исследованной мышцы терминалями интактных нервных стволов.

Вывод. Высокочастотная электрическая сварка эпинеурия обеспечивает надежное, с учетом некоторых показателей ЭНМГ — более результативное соединение культей нерва, чем нейрорафия.

Ключевые слова: *невротомия; нейрорафия; сварные соединения биологических тканей; электронейромиография; регенерация периферического нерва.*

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):44-9.

Вступ. Механічне ураження периферійного нерва становить 1,5–6% у структурі травм мирного часу, характеризується комплексом тривалих сенсомоторних і трофічних розладів, а також больових відчуттів, що зумовлюють інвалідизацію хворого [1–8], значні прямі й супутні фінансові витрати [9, 10]. Частота такої травми становить 1,1–2,8% [2, 10, 11], причому ураження нервів верхньої кінцівки відзначають у 81% потерпілих, нижньої — в 11% [10, 11]. Частота травм у військовий час збільшується; наявність супутніх захворювань (травматична хвороба, гнійно-септичні ускладнення) та відсутність диференційованого підходу знижують результативність хірургічного лікування за цих умов [12].

Незважаючи на суттєві досягнення сучасної хірургії периферійної нервової системи, питання оптимізації існуючих та розробки нових засобів відновлення цілісності нерва є актуальним. Чи не єдиним

способом з'єднання кукс нерва сьогодні є нейрорафія. Проте, метод має деякі недоліки: значна тривалість виконання, додаткове травмування структур нерва, вірогідність виникнення гранульоматозних реакцій на шовний матеріал як стороннє тіло, що уповільнюють регенерацію нерва, ймовірність появи локальних запальних ускладнень та неспроможності шва, неповна герметизація зони травми, що спричиняє формування невромі [13–17]. Зважаючи на це, більш перспективними вважають методи, основані на склеюванні [14], лазерному, зварному та фотохімічному з'єднанні кукс нерва [17]. Одним з цих способів є електричне зварювання епіневрію [18], основане на коагуляції білкових структур під впливом змінного електричного струму високої частоти на тлі механічного стискання. Важливою особливістю такого виду з'єднання є слабо виражена реакція сполучної тканини в зоні втручання [19] — передумова ефективної регенерації аксонів.

Оптимізація способів з'єднання кукс травмовано-го нерва неможлива без розуміння патофізіології цієї травми, механізмів утилізації мієліну та регенерації нейритів. Руйнування дистальної та певної частини проксимальної зони пересіченого мієлінізованого волокна відоме як уолерівська дегенерація (A. Waller, 1850) [20]. Одразу після пошкодження аксона спостерігають зменшення концентрації NA^+ , експресії нікотинамід-мононуклеотид-аденилілтрансферази-1, а також накопичення продукту розпаду NA^+ — нікотинамідмононуклеотиду [21–23]. Це зумовлює активацію фактору SARM1 (Sterile Alpha and TIR Motif 1), відтак — кіназного MAPK-каскаду, зниження рівня у цитоплазмі АТФ, введення кальцію та зменшення його АТФ-залежної компартментизації, активації протеолітичного кальпаїнового та каспазного каскаду [21, 23], кальпаїн- та убіквітинзалежної гранулярної дегенерації елементів аксоскелету [20], у значній кількості спостережень — ініціації апоптозу. Руйнування мієлінових піхв дегенеруючих волокон і утилізація залишків мієліну триває протягом 1–2 тиж [20]. Утилізація мієліну відбувається шляхом внутрішньоклітинної деградації гідролазами нейролемоцитів та макрофагами, особливо у більш віддалені строки після травми [20, 24]. Активовані нейролемоцити продукують фактори атракції макрофагів LIF і MCP-1; більш пізніми атракторами (і водночас опсонінами) є антитіла до епітопів мієліну, фактор C5 комплементу, а також колаген VI типу [20, 24, 25]. Важливо, що макрофаги становлять 2–9% загальної кількості клітин інтактного нерва, близько 20% з них мають антигенпрезентуючу активність [20]. Крім резидентних, у зоні травми вже на 4-ту добу виявляють макрофаги периферійної крові, максимальну їх кількість відзначають на 3-му тижні після травми [20, 24, 25]. Частина макрофагів (M1-макрофаги) беруть участь в реакціях, пов'язаних з дегенерацією дистальної кукси пересіченого нерва, та перебігу локального запального процесу, інша фракція (M2-макрофаги, протизапальні) — у промоції регенерації нейритів [25].

Одразу після травми по численних системах внутрішньоклітинної трансдукції до тіла та ядра нейрона надходить інформація про аксотомію, ініціюється процес регенерації нерва [26]. Ріст аксонів є наслідком каскаду складних процесів, керованих атракторами та репілентами — поверхневими білками нейролемоцитів, ймовірно, фібробластів, ендотеліоцитів та перицитів, а також білками новоутвореного міжклітинного матриксу [27]. Нейролемоцити, що втратили просторові контакти з аксонами, проліферують Nrg-залежним чином [20, 24, 28], завдяки існуванню залишків тунельованого ендоневрію формують бунгерівські стрічки (C.H. Bunker), забезпечують векторизацію росту аксона, експресуючи деякі фактори адгезії, наприклад, ламінін та *pinjurin* [20, 26].

Зважаючи на ці особливості перебігу травми нерва, залежність регенерації аксонів від інтенсивності й тривалості локального запального процесу, прагнення мінімізувати дію додаткових його тригерів шляхом вибору альтернативного способу з'єднання кукс нерва є обґрунтованим.

ЕНМГ — інструментальний спосіб вивчення ефектів регенерації периферійного нерва; досліджуваним міографічним феноменом за поодинокі імпульсною стимуляції будь-якого рухового чи змішаного нерва є М-відповідь (motor response) — електричний еквівалент збудження м'яза у руховій точці (зоні найінтенсивнішого охоплення м'язових волокон холінергічними синапсами) [29–35].

Метою дослідження є порівняльна оцінка ефективності зварного з'єднання кукс пересіченого нерва на основі аналізу показників М-відповіді за даними прямої голкової ЕНМГ.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведене з дотриманням існуючих норм біоетики* на 46 зрілих білих безпородних щурах-самцях масою тіла 350–450 г, віком 7 міс, виводку віварію Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, яких утримували за природного світлового режиму, звичної температури, вологості та регламентного харчування. Сформовані 3 експериментальні групи:

група 1 — пересічення лівого сідничого нерва у середній третині стегна (n=18);

група 2 — пересічення лівого сідничого нерва у середній третині стегна + негайна епіневральна нейрорафія (n=13);

група 3 — пересічення лівого сідничого нерва у середній третині стегна + негайне зварне епіневральне з'єднання кукс (n=15).

У кожній групі виділені 2 підгрупи, в яких тривалість спостереження становила 3 і 5 міс.

Оперативні втручання здійснювали під загальним знеболенням шляхом внутрішньоочеревинного введення суміші розчинів ксилазину (Sedazin, "Biowet", Польща) 15 мг/кг і кетаміну (Calypsol, "Гедеон Ріхтер А.О.", Угорщина) 70 мг/кг. Тварину укладали у стандартному фізіологічному положенні черевцем донизу, шкіру у ділянці середньої третини бічної поверхні лівого стегна голили, обробляли розчином повідон-йоду (Бетадин, "EGIS", Угорщина), розсікали вздовж лінії найбільш поверхневого розташування зовнішньої поверхні стегнової кістки, візуалізували зону прикріплення обох сухожиль двоголового м'яза стегна до стегнової кістки, у цій зоні проводили лінійний розріз вздовж кістки, м'яз відводили медіально. У кишені, утвореній мобілізованим краєм м'яза та іншими м'язами задньої групи, виявляли та виділяли стовбур сідничого нерва від місця виходу з порожнини малого таза до місця розгалуження на основні гілки. По середині цієї ділянки нерв пересікали офтальмологічними ножицями. У тварин **групи 2** здійснювали епіневральну

* Під час виконання роботи дотримували правил біоетики, гуманного ставлення до тварин, регламентованих Директивою Ради ЄС 86/609/ЕЕС «Про наближення законів, підзаконних та адміністративних положень держав-членів про захист тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), Європейською Конвенцією про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (1986) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

нейрорафію. У тварин **групи 3** кукси нерва з'єднували за допомогою спеціального коагуляційного пінцета, одномоментно захоплювали та зближували краї епіневрію проксимальної та дистальної кукс нерва, при стисканні бранш пінцета зварне з'єднання відбувалося в автоматичному режимі, шляхом подання змінного високочастотного (440 кГц) модульованого струму силою до 0,3 А, напруга на браншах пінцета — 34 В, тривалість експозиції прямокутного імпульсу 0,8 с, (режим dA2 апарата ЕКВ3-300, «Патонмед», Україна). Формували 5–6 аналогічних точкових з'єднань по периметру зони пересічення з повним зіставленням торців кукс [18]. У тварин усіх експериментальних груп оперативну рану подовжували на задню поверхню гомілки, виконували часткову іммобілізацію кінцівки шляхом накладання шовної лігатури між великим поперековим м'язом (m. psoas major) поблизу місця його прикріплення до малого вертлюга стегнової кістки та проксимальною частиною краніального великогомілкового м'яза (m. tibialis cranialis), використовуючи атравматичну голку, заправлену вікриловою ниткою (ум. №3-0, ETHICON, США). Формували кут згинання у колінному суглобі 30°. Шкіру в зоні хірургічного доступу зашивали, накладали безперервний обвивний шов (ум. №3-0, ETHICON, США), рану обробляли розчином повідон-йоду (Бетадин, "EGIS", Угорщина). З метою профілактики інфекційних ускладнень у задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (BAT «Київмедпрепарат») у дозі 1 млн. ОД на 1 кг живої маси (~150–200 тис ОД, 1 мл приготовленого розчину на одну тварину). Як протизапальну і протинабрякову терапію внутрішньоочередово вводили розчин дексаметазону ("KRKA", Словенія) у дозі 6 мг/кг живої маси. Після зазначених маніпуляцій тварин протягом 2–4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30° С) до відновлення поведінкової активності, у подальшому — у клітках по 4 особини за звичних умов.

ЕНМГ проведена у тварин усіх експериментальних груп через 3 і 5 міс. Глибоко анестезовану тварину (див. вище) уклали у стандартному фізіологічному положенні черевцем донизу, вздовж хвоста фіксували металізовану стрічку (електрод заземлення), змочену ізотонічним розчином натрію хлориду, шириною 20 мм, довжиною 100 мм, здійснювали доступ до лівого та правого сідничого нерва, нерв мобілізували у ділянці верхньої третини стегна, охоплювали

гачкоподібними електричними контактами (діаметр 0,22 мм) біполярного платиного стимулюючого електрода, фіксованими в тефлоновій канюлі на відстані 2,5 мм одна від одної, уникаючи контакту з навколишніми тканинами. Стимулюючий струм генерували за допомогою цифрового електронейроміографа «Нейро-МВП-Мікро» (ТОВ «НЕЙРОСОФТ», Росія), подавали в імпульсному режимі (тривалість імпульсу 5 мс) з частотою 0,2 Гц (1 імпульс на 5 с) та кроком збільшення сили струму 1 мА. Збудження реєстрували за допомогою концентричного голкового електрода довжиною 25 мм, діаметром 0,3 мм, площею відведення 0,015 мм² у руховій точці литкового м'яза. Відстань між стимулюючими та реєструючими електродами ~30 мм. Після дослідження тварину у стані наркотичного сну виводили з експерименту шляхом тракції за ростральний кінець. Обчислювали максимальні індивідуальні значення амплітуди М-відповіді (та відповідне значення латентного періоду), отримані при дослідженні одного м'яза кожної тварини (у більшості спостережень — при силі стимулюючого струму 3 мА). Визначали амплітуду та латентний період М-відповіді, швидкість проведення імпульсу по нервовому стовбуру. Статистична обробка цифрових даних здійснена за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 на персональному комп'ютері. Під час аналізу результатів ЕНМГ у кожній вибірці проводили перевірку на нормальність розподілу змінної за тестом Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk test), при порівнянні спарених показників (лівої і правої кінцівки) достовірність різниці встановлювали за парним тестом Уїлкоксона (Wilcoxon matched pairs test); в інших випадках — за непараметричним U-тестом Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження представлені у **таблиці** та на **рис.** 1, 2.

Достовірні зміни впродовж експерименту виявлені лише для амплітуди М-відповіді оперованої (лівої) кінцівки тварин **групи 1**: спостерігали збільшення удвічі показника — з (7,4±1,3) до (14,4±2,5) мВ (p=0,024; U-тест Мана-Уїтні).

При порівнянні показників ЕНМГ обох задніх кінцівок тварин кожної групи у зазначені строки спостереження статистично значуща різниця виявлена для амплітуди М-відповіді у тварин **групи 3** через 3 міс (p=0,042; парний тест Уїлкоксона), для латентного періоду реєстрації М-відповіді та швидкості

Показники ЕНМГ при дослідженні електричної відповіді литкового м'яза на регламентну стимуляцію сідничого нерва травмованої та інтактною кінцівок у тварин експериментальних груп.

Показники	Величина показника в групах у строки спостереження, міс (M±m)					
	1		2		3	
	3 (n=8)	5 (n=10)	3 (n=6)	5 (n=7)	3 (n=8)	5 (n=7)
Ліва кінцівка						
Амплітуда М-відповіді, мВ	7,4±1,3	14,4±2,5	12,7±3,1	8,4±0,9	10,7±2,5	17,3±2,7
Латентний період, мс	2,0±0,6	1,1±0,1	1,4±0,1	1,3±0,1	2,1±0,6	1,2±0,1
Швидкість проведення імпульсу, мм/мс	18,7±3,3	24,0±1,6	20,3±2,1	21,5±2,1	18,1±3,1	23,1±1,8
Права кінцівка						
Амплітуда М-відповіді, мВ	13,9±2,3	22,0±4,3	4,95±3,6	10,4±1,2	17,1±2,5	22,0±3,6
Латентний період, мс	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1
Швидкість проведення імпульсу, мм/мс	24,5±2,6	25,0±2,9	25,7±2,4	30,7±4,5	25,1±2,6	25,3±2,5

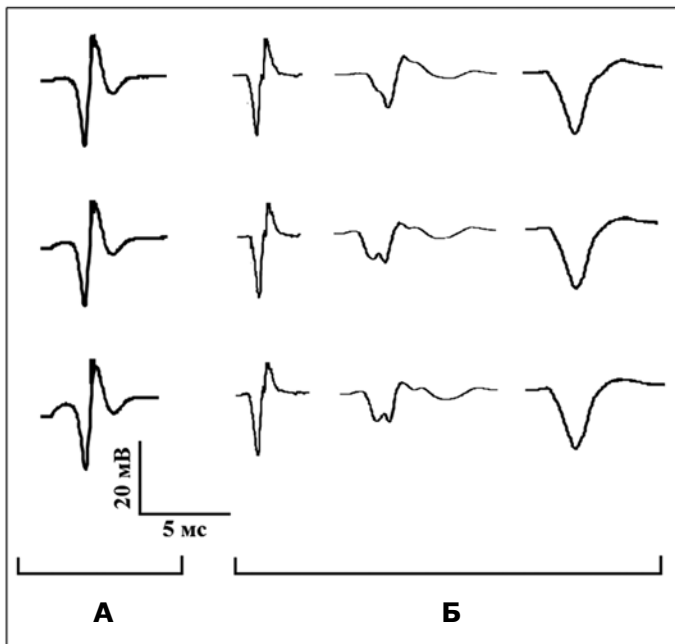


Рис. 1. Типові міограми, зареєстровані у литковому м'язі інтактної (А) та травмованої (Б) кінцівки.

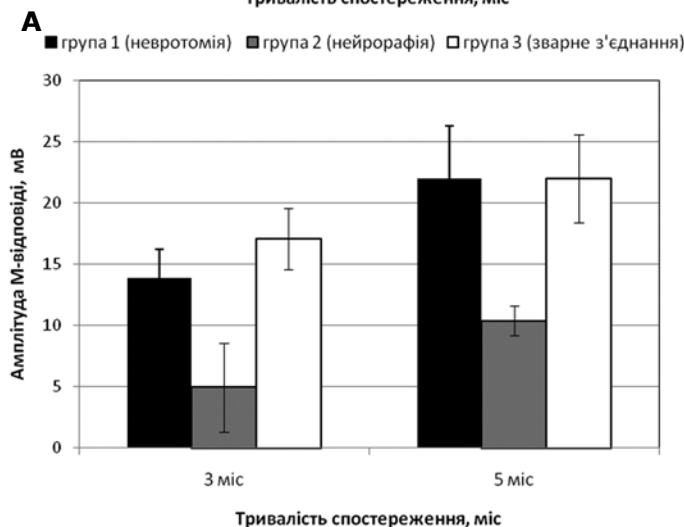
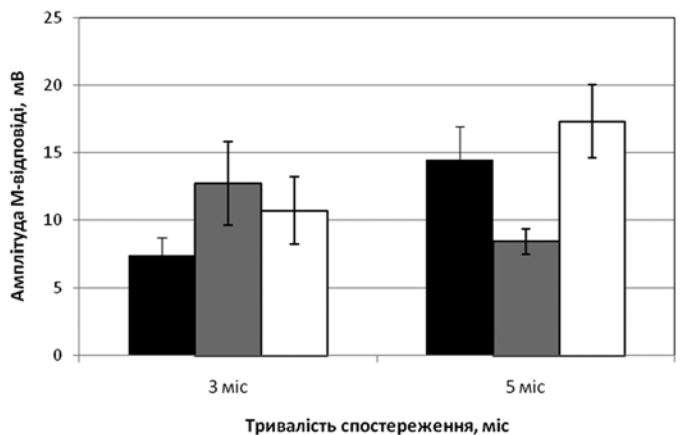


Рис. 2. Середнє значення амплітуди М-відповіді у литковому м'язі травмованої (А) та інтактної (Б) кінцівки тварин експериментальних груп через 3 і 5 міс.

проведення збудження — у тварин **групи 2** через 3 міс ($p=0,028$, $p=0,028$; парний тест Уїлкоксона), для усіх реєстрованих показників ЕНМГ у тварин цієї ж групи — через 5 міс ($p=0,043$, $p=0,018$, $p=0,042$; парний тест Уїлкоксона); у тварин **групи 1** достовірна різниця показників лівої та правої кінцівок не виявлена.

При порівнянні показників ЕНМГ в інтактних кінцівках встановлено статистично значуще переважання амплітуди М-відповіді у тварин **групи 3** порівняно з показником в **групі 2** через 5 міс спостереження — відповідно ($22,0 \pm 3,6$) та ($10,0 \pm 1,2$) мВ ($p=0,012$; U-тест Мана-Уїтні), а також переважання амплітуди М-відповіді у тварин **групи 1** над показником у **групі 2** в аналогічні строки спостереження — ($22,0 \pm 4,3$) та ($10,0 \pm 1,2$) мВ ($p=0,022$; U-тест Мана-Уїтні).

З показників ЕНМГ травмованої кінцівки достовірну різницю виявлено при порівнянні амплітуди М-відповіді у тварин **груп 3 і 2** — відповідно ($17,3 \pm 2,3$) та ($8,4 \pm 0,9$) мВ ($p=0,005$; U-тест Мана-Уїтні), а також тварин **груп 1 і 2** — ($14,4 \pm 2,5$) та ($8,4 \pm 0,9$) мВ ($p=0,038$; U-тест Мана-Уїтні) через 5 міс спостереження. При порівнянні амплітуди М-відповіді травмованої кінцівки на тлі зварного з'єднання (**група 3**) та звичайного пересічення (**група 1**) через 5 міс спостереження, попри фактичну перевагу показника, статистично значуща різниця не виявлена.

Наявність високих показників амплітуди М-відповіді в **групі 1** через 5 міс спостереження може свідчити про успішну реіннервацію досліджуваного м'яза терміналями інтактних нервових стовбурів — гілок сідничого нерва, відгалужених вище зони пересічення, або гілок інших магістральних нервових стовбурів задньої кінцівки. Низька амплітуда М-відповіді у тварин **групи 2** в аналогічні строки спостереження свідчить про можливі відтерміновані ускладнення нейрорафії, наявність та з'ясування природи яких потребує додаткового морфологічного дослідження.

Висновки. 1. Відтворена модель пересічення сідничого нерва з тимчасовим обмеженням рухливості кінцівки релевантна для оцінки ефективності відновного втручання з приводу такої травми.

2. Високочастотне електричне зварювання епіневрію забезпечує надійне з'єднання кукс нерва, за деякими показниками функціонально більш результативне, ніж стандартна нейрорафія: через 5 міс після травми встановлено статистично значуще переважання амплітуди М-відповіді на тлі зварного з'єднання порівняно з такою після нейрорафії.

3. Різниця амплітуди М-відповіді литкового м'яза лівої та правої кінцівок після зварного з'єднання кукс сідничого нерва, на відміну від виконання нейрорафії, тимчасова, що свідчило про кращу результативність регенераційного процесу.

References

- Kouyoumdjian JA. Peripheral nerve injuries: a retrospective survey of 456 cases. *Muscle Nerve*. 2006;34(6):785-8. DOI:10.1002/mus.20624. PMID:16881066.
- Taylor CA, Braza D, Rice JB, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(5):381-5. DOI:10.1097/PHM.0b013e31815e6370. PMID:18334923.
- Scholzt, Krichesky A, Sumarto A, Jaffurs D, Wirth G, Paydar K, Evans GR. Peripheral nerve injuries: an international survey of current treatments and future perspectives. *J Reconstr Microsurg*. 2009;25(6):339-44. DOI:10.1055/s-0029-1215529. PMID:19301234.
- Lad SP, Nathan JK, Schubert RD, Boakye M. Trends in median, ulnar, radial, and brachiolexus nerve injuries in the united states. *Neurosurgery*. 2010;66(5):953-60. PMID:20414978.
- Saadat S, Eslami V, Rahimi-Movaghar V. The incidence of peripheral nerve injury in trauma patients in Iran. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(6):539-44. DOI:10.5505/tjtes.2011.75735. PMID:22290008.
- Antoniadis G, Kretschmer T, Pedro MT, König RW, Heinen CPG, Richter HP. Iatrogenic nerve injuries – prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(16):273-9. DOI:10.3238/arztebl.2014.0273. PMID:24791754.
- Missios S, Bekelis K, Spinner RJ. Traumatic peripheral nerve injuries in children: epidemiology and socioeconomic. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(6):688-94. DOI:10.3171/2014.8.PEDS14112. PMID:25303155.
- Bekelis K, Missios S, Spinner RJ. Falls and peripheral nerve injuries: an age-dependent relationship. *J Neurosurg*. 2015;123(5):1223-9. DOI:10.3171/2014.11.JNS142111. PMID:25978715.
- Rosberg HE, Carlsson KS, Hojgard S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm – analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southern Sweden. *J Hand Surg (Br)*. 2005;30(1):35-9. DOI:10.1016/j.jhbs.2004.09.003. PMID:15620489.
- Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omana RE, Guzmán-López S. [Study of peripheral nerve injury in trauma patients]. *Gac Med Mex*. 2014;150(6):519-23. PMID:25375283. Spanish.
- Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A. Advances in peripheral nervous system regenerative therapeutic strategies: A biomaterials approach. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;65:425-32. DOI:10.1016/j.msec.2016.04.048. PMID:27157770.
- Tsymbaliuk VI, Luzan BM, Tsymbaliuk YaV. [Diagnostics and treatment of traumatic injuries of peripheral nerves in combat conditions]. *Travma*. 2015;16(3):13-8. Ukrainian.
- Nakamura T, Inada Y, Fukuda S, Yoshitani M, Nakada A, Itoi S, Kanemaru S, Endo K, Shimizu Y. Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. *Brain Res*. 2004;1027(1-2):18-29. DOI:10.1016/j.brainres.2004.08.040. PMID:15494153.
- Lauto A, Mawad D, Foster LJR. Adhesive biomaterials for tissue reconstruction. *J Chem Technol Biotechnol*. 2008;83:464-72. DOI:10.1002/jctb.1771.
- Chimutengwende-Gordon M, Khan W. Recent advances and developments in neural repair and regeneration for hand surgery. *Open Orthop J*. 2012;6:103-7. DOI:10.2174/1874325001206010103. PMID:22431954. PMID: PMC3293168.
- Felix SP, Pereira Lopes FR, Marques SA, Martinez AMB. Comparison between suture and fibrin glue on repair by direct coaptation or tubulization of injured mouse sciatic nerve. *Microsurgery*. 2013;33(6):468-77. DOI:10.1002/micr.22109. PMID:23836677.
- Barton MJ, Morley JW, Stoodley MA, Lauto A, Mahns DA. Nerve repair: toward a sutureless approach. *Neurosurg Rev*. 2014;37(4):585-95. DOI:10.1007/s10143-014-0559-1. PMID:25015388. PMID:25015388.
- Tsymbaliuk VI, Molotkovets VYu, Kvasha MS, Medvediev VV, Molotkovets KM, inventors; Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine, assignee. Method of restoration spatial integrity of injured peripheral nerves mature male rats [Sposib vidnovlennya prostorovoyi tsilisnosti travmovanoho peryferychnoho nerva statevozrylykh shchuriv-samtsiv]. Ukraine Patent 101497. 2015 September 10. Ukrainian.
- Paton BYe. [Welding and related technologies for medical applications]. *Avtomaticheskaya Svarka (Automatic Welding)*. 2008;11(667):13-23. Russian.
- Vargas VE, Barres BA. Why is Wallerian degeneration in the CNS so slow? *Ann Rev Neurosci*. 2007;30:153-79. DOI:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094354. PMID:17506644.
- Chang B, Quan Q, Lu S, Wang Y, Peng J. Molecular mechanisms in the initiation phase of Wallerian degeneration. *Eur J Neurosci*. 2016;44(4):2040-8. DOI:10.1111/ejn.13250. PMID:27062141.
- Doron-Mandel E, Fainzilber M, Terenzio Growth M. Growth control mechanisms in neuronal regeneration. *FEBS Lett*. 2015;589(14):1669-77. DOI:10.1016/j.febslet.2015.04.046. PMID:25937120.
- Geden MJ, Deshmukh M. Axon degeneration: context defines distinct pathways. *Cur Opin Neurobiol*. 2016;39:108-15. DOI:10.1016/j.conb.2016.05.002. PMID:27197022. PMID: PMC4987202.
- De Francesco-Lisowitz A, Lindborg JA, Niemi JP, Zigmund RE. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience*. 2015;302:174-203. DOI:10.1016/j.neuroscience.2014.09.027. PMID:25242643.
- Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Acta Neuropathol*. 2015;130(5):605-18. DOI:10.1007/s00401-015-1482-4. PMID:26419777.
- Benarroch EE. Acquired axonal degeneration and regeneration. Recent insights and clinical correlations. *Neurology*. 2015;84(20):2076-85. DOI:10.1212/WNL.0000000000001601. PMID:25904690.
- Cattin A-L, Lloyd AC. The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Cur Opin Neurobiol*. 2016;39:38-46. DOI:10.1016/j.conb.2016.04.005. PMID:27128880.
- Garratt AN, Britsch S, Birchmeier C. Neuregulin, a factor with many functions in the life of a schwann cell. *Bio Essays*. 2000;22(11):987-96. DOI:10.1002/1521-1878(200011)22:11<987::AID-BIES5>3.0.CO;2-5. PMID:11056475.
- Badalyan LO, Skvortsov IA. *Klinicheskaya electroneuromiografiya. [Clinical electroneuromyography]*. Moscow: Meditsina; 1986. Russian.
- Gehrt BM, Kasatkina LF, Samoylov MI, Sanadze AG. *Electroneuromiografiya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevaniy [Electroneuromyography in diagnostics of neuromuscular diseases]*. Taganrog: TRTU; 1997. Russian.
- Overgaard K, Nielsen OB, Flatman JA, Clausen T. Relations between excitability and contractility in rat soleus muscle: role of the Na-K pump and Na/K gradients. *J Physiol*. 1999;518(Pt.1):215-25. DOI:10.1111/j.1469-7793.1999.0215r.x. PMID:10373703.
- Scaglioni G, Narici MV, Maffiuletti NA, Pensini M, Martin A. Effect of ageing on the electrical and mechanical properties of human soleus motor units activated by the H reflex and M wave. *J Physiol*. 2003;548(Pt.2):649-61. DOI:10.1113/jphysiol.2002.032763. PMID:12588895.
- Call JA, Warren GL, Verma M, Lowe DA. Acute failure of action potential conduction in mdx muscle reveals a new mechanism of contraction-induced force loss. *J Physiol*. 2013;591(15):3765-76. DOI:10.1113/jphysiol.2013.254656. PMID:23753524.
- Tan AM, Chakrabarty S, Kimura H, Martin JH. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia. *J Neurosci*. 2012;32(37):12896-908. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6451-11.2012. PMID:22973013.
- Liu J, Li S, Li X, Klein C, Rymer WZ, Zhou P. Suppression of stimulus artifact contaminating electrically evoked electromyography. *NeuroRehabil*. 2014;34(2):381-9. DOI:10.3233/NRE-131045. PMID:24419021.

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

УДК 616.15:547.96:616.831-011-096.17-037-06

Можливості визначення вмісту білка S100B у сироватці крові в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травмиКобилецький О.Я.¹, Бельська Л.М.², Шевага В.М.¹, Білошицький В.В.³¹ Кафедра невропатології і нейрохірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна² Відділ нейроімунології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна³ Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 22.03.17.

Прийнята до публікації 27.04.17.

Адреса для листування:

Білошицький В.В. Відділення нейротравми, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

Мета дослідження — вивчити можливості визначення вмісту в сироватці крові біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в прогнозуванні наслідків тяжкої черепно-мозкової травми (ЧМТ).**Матеріали і методи.** Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій, проведених у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років за тяжкої ЧМТ різного походження з оцінкою її наслідків. Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білка S100B у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва "Sigma-Aldrich", США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) порівнювали з відповідними даними у 10 умовно здорових донорів. Наслідки ЧМТ оцінювали за шкалою наслідків Глазго (ШНГ) через 6 міс після травми. Встановлювали кореляцію наслідків ЧМТ з концентрацією S100B у сироватці крові у 1-шу добу після травми.**Результати.** За тяжкої ізольованої ЧМТ, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану, перевищення рівня S100B у сироватці крові порогового значення 1,35 нг/мл дозволяло з високою вірогідністю прогнозувати смерть хворого (чутливість моделі 97,1%, специфічність — 81,6%). Перевищення концентрації білка S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ порогового значення 1,30 нг/мл з високою вірогідністю свідчило про появу через 6 міс після травми несприятливих наслідків, в тому числі смерті та тяжкої інвалідизації (чутливість моделі 88,1%, специфічність — 86,7%).**Висновок.** Визначення концентрації біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати несприятливі наслідки травми, що виникають через 6 міс після ушкодження.**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; прогноз; біомаркери; S100B.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):50-6.

Potentialities of evaluation of serum level of S100B for predicting the consequences of severe traumatic brain injuryOleg Y. Kobyletsky ¹, Lyudmyla M. Bielska ², Volodymyr M. Shevaha ¹, Vadym V. Biloshytsky ³¹ Department of Neurology and Neurosurgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Department of Neuroimmunology, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine³ Department of Neurotrauma, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received, March 22, 2017.

Accepted, April 27, 2017.

Address for correspondence:

Vadym V. Biloshytsky, Neurotrauma Department, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

The objective was to evaluate the potentialities of determining serum level of astroglial biomarker S100B for predicting the consequences of a severe traumatic brain injury (TBI).**Methods.** We used the results of diagnostic tests and therapeutic manipulations in 72 patients aged 16 to 76 years with severe traumatic brain injury of different origin with the assessment of its outcomes. The results of the molecular biological study (determining S100B serum concentration by solid phase enzyme immunoassay — ELISA using sets of reagents Sigma-Aldrich, USA, on the 1st day after severe TBI) compared with the analyzes of 10 healthy donors. The outcomes of TBI were assessed by Glasgow Outcome Scale (GOS) in 6 months after injury. A correlation of severe TBI outcomes with S100B serum levels obtained on the 1st day after injury was evaluated.**Results.** In patients with isolated severe TBI, after exclusion of concomitant extracranial injuries, intoxication and other causes for unconsciousness, serum levels of S100B exceeding the cut-off value of 1.35 ng/ml indicated most likely probability of patient's death (model sensitivity 97.1 %, specificity 81.6 %). The levels of serum S100B exceeding the cut-off value of 1.30 ng/ml on the 1st day after severe TBI implied a high probability of unfavorable outcomes in 6 months after the trauma, which include death and severe disability (model sensitivity 88.1 %, specificity 86.7 %).**Conclusion.** The estimation of serum concentration of astroglial damage biomarker S100B in patients with severe TBI on the 1st day after injury was found to be highly efficient to predict the outcomes of TBI in 6 months after injury.**Keywords:** traumatic brain injury; prognosis; biomarkers; S100B.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):50-6.

Возможности определения содержания белка S100B в сыворотке крови в прогнозировании последствий тяжелой черепно-мозговой травмы

Кобылецкий О.Я.¹, Бельская Л.Н.², Шевага В.Н.¹, Белошицкий В.В.³

¹ Кафедра невропатологии и нейрохирургии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

² Отдел нейроиммунологии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

³ Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 22.03.17.
Принята к публикации 27.04.17.

Адрес для переписки:

Белошицкий В.В. Отделение нейротравмы, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: headinjury@ukr.net

Цель исследования — изучить возможности определения содержания в сыворотке крови биомаркера повреждения астроглии белка S100B в прогнозировании последствий тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты диагностических исследований и лечебных манипуляций, проведенных у 72 пострадавших в возрасте от 16 до 76 лет с тяжелой ЧМТ различного происхождения с оценкой ее последствий. Результаты молекулярно-биологического исследования (определение концентрации белка S100B в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА с использованием наборов производства "Sigma-Aldrich", США в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ) сравнивали с соответствующими данными у 10 условно здоровых доноров. Последствия ЧМТ оценивали по показателям шкалы исходов Глазго (ШИГ) через 6 мес после травмы. Устанавливали корреляцию исхода ЧМТ с концентрацией S100B в сыворотке крови в 1-е сутки после травмы.

Результаты. При тяжелой изолированной ЧМТ, в отсутствие сопутствующих повреждений, интоксикации и других причин нарушения сознания, превышение уровня S100B в сыворотке крови порогового значения 1,35 нг/мл позволяло с высокой вероятностью прогнозировать смерть больного (чувствительность модели 97,1%, специфичность — 81,6%). Превышение концентрации белка S100B в сыворотке крови в 1-е сутки после тяжелой ЧМТ порогового значения 1,30 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствовало о возникновении через 6 мес после травмы неблагоприятных последствий, в том числе смерти и тяжелой инвалидизации (чувствительность модели 88,1%, специфичность — 86,7%).

Вывод. Определение концентрации биомаркера повреждения астроглии белка S100B в сыворотке крови пострадавших с тяжелой ЧМТ в 1-е сутки после травмы позволяет с высокой вероятностью прогнозировать неблагоприятные последствия травмы, которые возникают через 6 мес после повреждения.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; прогноз; биомаркеры; S100B.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):50-6.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) є провідною причиною смертності й інвалідизації працездатних осіб молодого й середнього віку в усіх країнах світу [1]. Точних даних щодо статистики ЧМТ у світі немає, проте, кількість потерпілих, яким потрібне надання медичної допомоги або померлих, щороку перевищує 9,5 млн. За даними епідеміологічних досліджень, у США щороку амбулаторну допомогу з приводу травм голови надають 1,1 млн. потерпілих, госпіталізують з нефатальними наслідками близько 235 тис., вмирають внаслідок ЧМТ близько 50 тис. [2]. У країнах Європи частота госпіталізації з приводу ЧМТ становить 235 на 100 тис. населення, летальність — 13—20 на 100 тис. щороку [3].

Раннє і точне прогнозування наслідків ЧМТ є важливим завданням нейротравматології як з огляду на необхідність планування лікувальних заходів, так і потребу оцінювати ефективність нових методів лікування шляхом порівняння реальних і прогнозованих результатів [4]. Прогнозування наслідків ЧМТ у теперішній час ґрунтується на таких даних демографічних, клінічних і радіологічних досліджень, як, зокрема, вік, показники шкали коми Глазго при госпіталізації потерпілих, реакція зіниць, вітальні функції, наявність позачерепних ушкоджень, результати комп'ютерної томографії (КТ). Прогнозування з використанням клінічних

даних може мати обмеження, оскільки на них впливає застосування певних лікарських засобів (аналгетиків, седативних, міорелаксантів тощо), а радіологічні дані в деяких ситуаціях не відповідають клінічним проявам, наприклад, при дифузному ушкодженні головного мозку за відсутності вогнищевої травми [5]. Зазначене спонукає до пошуку таких біомаркерів ушкодження нервової тканини, які точно й специфічно відображали б характер і тяжкість травми.

S100B є кальцій-зв'язувальним білком з низькою молекулярною масою (9—13 kDa), що первинно виявлений в астроцитах центральної нервової системи (ЦНС). Його функцією є підтримка гомеостазу кальцію з метою забезпечення нейропротекції та трофіки клітин ЦНС. Як захисний фактор S100B попереджає порушення функції мітохондрій і загибель клітин шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, а також стимулює ріст нейритів і проліферацію астроцитів для підтримки нейронів. У нормі S100B міститься в цитоплазмі та ядрах астроцитів, і лише 1% його секретується екстрацелюлярно. При травмі ЦНС підвищення рівня S100B виявляють в спинномозковій рідині й сироватці крові, що відображає зміни проникності гематоенцефалічного бар'єру, структурне ушкодження та загибель клітин. Хібнопозитивні результати відзначають за наявності позачерепних

ушкоджень, зокрема, при переломі кісток, опіках, ушкодженні м'язів [6].

Це зумовлює актуальність вивчення вмісту біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у прогнозуванні наслідків тяжкої ЧМТ.

Мета дослідження — вивчити можливості визначення вмісту в сироватці крові біомаркера ушкодження астроглії білка S100B в прогнозуванні наслідків тяжкої ЧМТ.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовані результати діагностичних досліджень і лікувальних маніпуляцій, проведених у 72 потерпілих віком від 16 до 76 років, у середньому ($40,73 \pm 14,62$) року, за тяжкої ЧМТ різного походження з оцінкою її наслідків. Жінок було 7 (7,2%), чоловіків — 65 (92,8%). Хворих лікували в нейрохірургічному відділенні Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. Обстеження пацієнтів, встановлення клінічного діагнозу, призначення медикаментозного лікування та визначення показань до хірургічного втручання здійснювали за Протоколами надання медичної допомоги при ЧМТ, затвердженими Наказом МОЗ України № 380 від 25.04.06 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «нейрохірургія». Також принципи лікувально-діагностичного процесу в цілому відповідали міжнародно визнаним «Рекомендаціям з ведення пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою» (Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, The Congress of Neurological Surgeons, 2007). Дослідження схвалене комісіями з етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

У дослідженні включені потерпілі з клінічними ознаками тяжкої ізольованої ЧМТ (8 балів і менше за ШКГ), госпіталізовані впродовж 1-ї доби після травми, що давало можливість взяти кров для визначення концентрації біомаркера ЧМТ білка S100B у сироватці у 1-шу добу після травми; без поєднаної травми, зокрема, супутніх ушкоджень м'яких тканин (крім м'яких тканин голови); за можливості фіксації в 1-шу добу клінічних, КТ і лабораторних показників, що застосовують в калькуляторі прогнозу IMPACT, тобто, даних, що використовуються в дослідженнях з прогнозування наслідків ЧМТ і мають найбільшу прогностичну значущість (вік, руховий компонент ШКГ, реакція зіниць на світло, наявність ознак гіпоксії, артеріальна гіпотензія, можливість безсумнівно діагностувати дифузне або вогнищеве ушкодження головного мозку відповідно до критеріїв класифікації ЧМТ Маршала; наявність субарахноїдального крововиливу за даними КТ; наявність епідурального об'ємного утворення — гематоми за даними КТ; концентрація глюкози в крові; концентрація гемоглобіну в крові).

У дослідження не включали пацієнтів, законні представники яких відмовилися брати участь у дослідженні; за наявності травматичних екстракраніальних ушкоджень, крім травми м'яких тканин голови; виражених супутніх захворювань (серцево-судинної системи, нирок, печінки в стадії декомпенсації); за неможливості взяти кров для молекулярно-біологічного дослідження протягом 1-ї доби після травми.

Пацієнти залежно від результатів лікування та наслідків для здоров'я через 6 міс розподілені на 4 групи за ШНГ: група I — «смерть» (1 бал за ШНГ) — 36 потерпілих, яких не вдалося врятувати, і які померли

внаслідок травми; група II — значна інвалідизація (3 бали за ШНГ) — 8 потерпілих, у яких залишились значні неврологічні розлади; група III — помірна інвалідизація (4 бали за ШНГ) — 18 пацієнтів, у яких неповністю відновлена працездатність; група IV — відновлення (5 балів за ШНГ) — 10 пацієнтів, у яких після проведеного лікування відновлене повноцінне життя.

Результати молекулярно-біологічного дослідження (визначення концентрації білка S100B у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу — ІФА з використанням наборів виробництва «Sigma-Aldrich», США у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ) порівнювали з відповідними даними у 10 умовно здорових донорів віком від 27 до 51 років, жінок — 3 (30%), чоловіків — 7 (70%).

У дослідженні оцінювали кореляцію наслідків ЧМТ з отриманими у 1-шу добу значеннями концентрації S100B у сироватці. Як референтний метод прогнозування наслідків ЧМТ застосовували калькулятор прогнозу IMPACT, що працює онлайн за інтернет-адресою <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc#calresults>. Статистичне порівняння ефективності прогнозу за допомогою калькулятора IMPACT та визначення вмісту S100B не входило в завдання цієї публікації.

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Аналіз даних проведений з використанням ліцензійного пакета статистичного аналізу Stata 12. Прогностичні можливості показника S100B оцінювали за допомогою аналізу ROC-кривих, або *кривих помилок*, з обчисленням площі під кривою (Area Under the Curve — AUC), визначали *оптимальну точку відсічення* (optimal cut-off value), обчислювали показники чутливості, специфічності й прогностичної точності (diagnostic accuracy).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження концентрації у сироватці білка S100B свідчили, що в крові умовно здорових донорів цієї сполуки не було або її спостерігали в незначній «слідовій» концентрації. Цей білок виявлений у крові 4 донорів у концентрації 0,04, 0,06, 0,06 і 0,03 нг/мл, що було на декілька порядків менше, ніж у потерпілих за тяжкої ЧМТ, включених у дослідження (**табл. 1**). Це дало змогу зробити висновок про практичну відсутність білка S100B у периферійній крові в нормі й не проводити статистичних порівнянь з контрольною групою (умовно здоровими донорами). У потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми концентрація S100B у сироватці крові становила від 0,32 нг/мл (пацієнт з хорошим відновленням через 6 міс після ЧМТ) до 5,1 нг/мл (пацієнт, який помер). У середньому вміст S100B у сироватці крові становив у потерпілих групи I ($2,75 \pm 1,11$) нг/мл, групи II — ($1,49 \pm 0,59$) нг/мл, групи III — ($0,96 \pm 0,21$) нг/мл, групи IV — ($0,44 \pm 0,10$) нг/мл. У цілому відзначена статистично значуща ($p < 0,0001$) різниця показника в групах залежно від наслідків травми — суттєве підвищення рівня S100B у потерпілих за більш несприятливих наслідків травми.

Суттєві відмінності показника виявлені у потерпілих, у яких за критеріями КТ-класифікації ЧМТ Маршала відзначали переважно вогнищеві або переважно дифузні ушкодження. Зокрема, у хворих, які померли, рівень S100B становив у середньому ($2,97 \pm 1,16$) нг/мл — за вогнищевого ушкодження головного мозку та ($1,98 \pm 0,31$) нг/мл — за дифузної травми ($p = 0,0001$); у потерпілих II групи також було характерним достовірне ($p = 0,0001$) підвищення се-

Таблиця 1. Вміст S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми за даними ШНГ

Показник	Величина показника в групах (M±m)							
	I		II		III		IV	
Вогнищеве ушкодження	28	2,97±1,16	7	1,57±0,58	13	1,03±0,2	6	0,49±0,09
Дифузне ушкодження	8	1,98±0,31	1	0,94±0	5	0,77±0,1	4	0,35±0,05
Оцінка p (ANOVA)		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
Оцінка p (Kruskal-Wallis test)		0,0001		0,0001		0,0001		0,0001
Разом	36	2,75±1,11	8	1,49±0,59	18	0,96±0,21	10	0,44±0,10
Оцінка p (ANOVA) ²	F=31,45; p<0,0001							

Примітка. ¹ — оцінка статистичної значущості різниці між групами потерпілих за вогнищеве та дифузне ушкодження; ² — оцінка статистичної значущості різниці між групами хворих за різних наслідків травми.

реднього рівня S100B у сироватці крові за вогнищеве ушкодження — (1,57±0,58) нг/мл порівняно з таким за дифузної травми — (0,94±0) нг/мл; у хворих III групи — відповідно (1,03±0,2) та (0,7±0,1) нг/мл (p=0,0001); у потерпілих IV групи — (0,49±0,09) та (0,35±0,05) нг/мл (p=0,0001). Різниця рівня білка S100B за різних видів ушкодження була статистично значущою як при застосуванні параметричних (ANOVA), так і непараметричних критеріїв (Kruskal-Wallis test). Як зазначено нами раніше [7], різні типи клітин головного мозку по-різному реагують на ушкодження та беруть неоднакову участь у перебігу різних видів травматичного ушкодження головного мозку. Зокрема, вогнищеве ушкодження характеризується загибеллю переважно гліальних клітин, у тому числі астроцитів, що зумовлює потрапляння в кров саме біомаркерів ушкодження астроглії, до яких належить і білок S100B [8].

Результати вивчення концентрації білка S100B у сироватці у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми за критерієм смерті (1 бал за ШНГ) або виживання (2—5 балів за ШНГ) представлені у **табл. 2**. Цей показник у потерпілих, які померли, майже удвічі перевищував такий у хворих, які вижили — відповідно (2,47±0,98) та (1,28±1,20) нг/мл (p=0,0001). Різниця була статистично значущою як при використанні параметричного (t-test), так і непараметричного (Mann-Whitney test) критеріїв. Ці дані в цілому відповідали результатам інших авторів [7].

Концентрація білка S100B у сироватці у потерпілих за несприятливих (1—3 бали за ШНГ) наслідків ЧМТ (**табл. 3**) перевищувала таку у потерпілих за сприятливих наслідків в 1,85 разу — відповідно (2,28±1,0) та (1,23±1,32) нг/мл. Виявлена відмінність була статистично значущою при застосуванні як параметричного (t-test, p=0,0001), так і непараметричного (Mann-Whitney test, p=0,0001) критеріїв і відповідала даним, наведеним іншими дослідниками [7].

Для оцінки прогностичної значущості вмісту S100B у сироватці крові за критерієм смерті (1 бал за ШНГ) або виживання (2—5 балів за ШНГ) проведений ROC-аналіз кривої чутливість-специфічність (**рис. 1**,

табл. 4). Особливості методики ROC-аналізу детально описані нами в попередній публікації [9], тому ми зупинимося на одержаних результатах. Порогове значення (cut-off value) концентрації S100B у сироватці у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ, перевищення якого свідчило про високу ймовірність смерті потерпілого, становило 1,35 нг/мл. Площа під кривою становила 0,860 (результат «дуже хороший» за експертною шкалою оцінки AUC). Чутливість моделі — 97,1%, специфічність — 81,6%, діагностична точність — 88,9%.

З метою оцінки прогностичної значущості рівня S100B у сироватці крові за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків побудований графік чутливість-специфічність (ROC-крива), де ці показники представлені для кожного з його можливих значень. Результати аналізу ROC-кривої представлені на **рис. 2** та у **табл. 5**. За цими даними, рівень S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ є чутливим і специфічним методом прогнозування несприятливих (1—3 бали за ШНГ) або сприятливих (4—5 балів за ШНГ) наслідків. Порогове значення рівня S100B становило 1,30 нг/мл. Перевищення цього порогу у конкретного потерпілого дозволяло прогнозувати високу ймовірність несприятливого наслідку травми. Площа під кривою становила 0,852 (результат «дуже хороший» за експертною шкалою оцінки AUC). Чутливість моделі — 88,1%, специфічність — 86,7%, діагностична точність — 87,5%.

Отже, перевищення рівня S100B у сироватці крові 1,30—1,35 нг/мл у потерпілих за тяжкої ЧМТ є несприятливим прогностичним чинником щодо смерті чи несприятливого наслідку травми.

Наводимо клінічне спостереження, в якому сприятливий наслідок ушкодження супроводжувався вмістом S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ, меншим за порогові значення щодо прогнозу смерті та несприятливих наслідків травми.

Хвора К., 21 року, історія хвороби №8871. При госпіталізації скарг не пред'являє через тяжкість стану. Травма голови виникла внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (автонаїзд). Доставлена з вулиці. Дихання самостійне, ритмічне, ЧД 20 за 1 хв. Переломи ребер,

Таблиця 2. Вміст S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм смерть/виживання)

Групи потерпілих	Кількість потерпілих	S100B, нг/мл (M±m)
Які померли	34	2,47±0,98
Які вижили	38	1,28±1,20
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

Таблиця 3. Вміст S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми

Групи потерпілих	Кількість потерпілих	S100B, нг/мл (M±m)
Несприятливі наслідки	42	2,28±1,0
Сприятливі наслідки	30	1,23±1,32
Оцінка p (t-test)	—	0,0001
Оцінка p (Mann-Whitney test)	—	0,0001

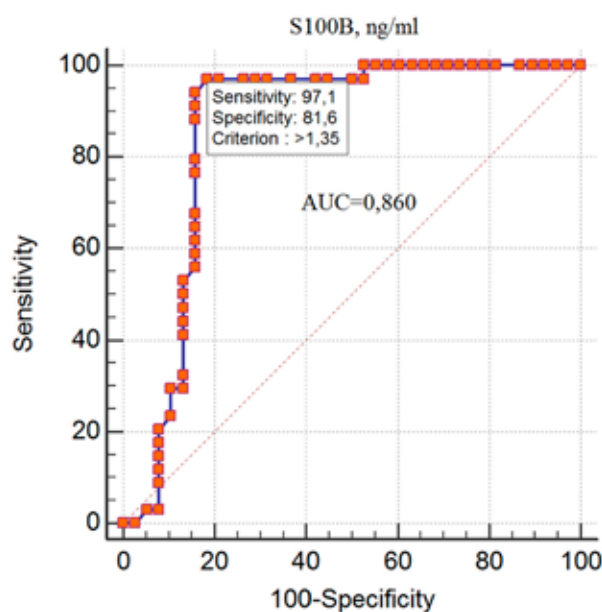


Рис. 1. Чутливість і специфічність визначення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми щодо прогнозу наслідків травми за критерієм смерть/виживання (порогове значення понад 1,35 нг/мл).

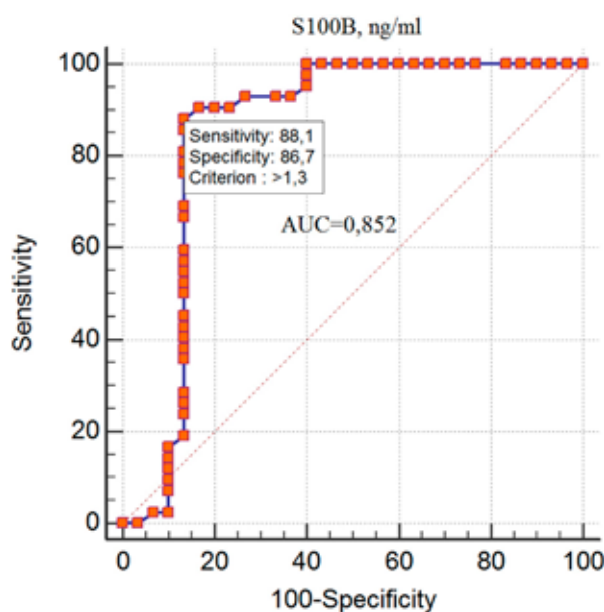


Рис. 2. Чутливість і специфічність визначення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми щодо прогнозу наслідків травми за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків (порогове значення понад 1,30 нг/мл).

Таблиця 4. Порогове значення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм смерть/виживання)

Показник	Порогове значення, нг/мл	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Діагностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
S100B, нг/мл	Понад 1,35	100 (87,7–100)	81,6 (66,6–90,8)	88,9 (79,6–94,3)	AUC=0,860; p<0,0001

Таблиця 5. Порогове значення вмісту S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ у 1-шу добу після травми залежно від наслідків травми (за критерієм несприятливих/сприятливих наслідків)

Показник	Порогове значення, нг/мл	Чутливість, % (95%ДІ)	Специфічність, % (95%ДІ)	Прогностична точність, % (95%ДІ)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
S100B, нг/мл	Понад 1,30	88,1 (74,4–96,0)	86,7 (69,3–96,2)	87,5 (77,9–93,3)	AUC=0,852; p<0,0001

підшкірна емфізема не виявлені. Пульс 92 за 1 хв, АТ 130/80 мм рт.ст. Живіт симетричний, м'який, бере участь у диханні, неболісний при пальпації. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Перистальтика нормальна. Під час обстеження в приймальню відділення спостерігали виражене збудження, у зв'язку з чим призначена седативна терапія (20% розчин ГОМК). Розпочато штучну вентиляцію легень. Проведений лапароцентез, по дренажу виділяється чиста рідина. Потерпіла госпіталізована з попереднім діагнозом: відкрита ЧМТ, забій головного мозку, забійні рани голови.

Взята кров для визначення біомаркерів ЧМТ. Рівень S100B у сироватці крові становив 0,82 нг/мл. При обчисленні прогнозу з використанням калькулятора ІМРАСТ звернули на себе увагу цілковито «оптимістичні» результати: прогноз щодо ймовірності смерті й несприятливого наслідку становив, відповідно, 12 і 23% — при використанні центральної моделі калькулятора, 4 і 9% — розширеної моделі (клінічні дані + КТ), 5 і 9% — лабораторної моделі (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні показники). Прогноз визначали на підставі аналізу таких клінічних, КТ і лабораторних

показників: вік 21 рік, нормальне згинання за даними рухової складової ШКГ, наявність реакції обох зіниць на світло, відсутність гіпоксії та артеріальної гіпотензії, дифузне ушкодження I типу за даними КТ за класифікацією Маршала, відсутність субарахноїдального крововиливу та епідурального крововиливу за даними КТ, глюкоза крові 8,5 ммоль/л, гемоглобін 162 г/л.

Наступного дня стан хворої тяжкий. При виході з медикаментозного сну рівень свідомості — кома I (8 балів за ШКГ). Зіниці D=S, фотореакції жваві. Триває штучна вентиляція легень. При аускультатії в легенях везикулярне дихання, в усіх відділах поодинокі провідні хрипи. Тони серця ритмічні. Живіт м'який, по лапароцентезному дренажу виділяється чиста рідина.

У подальшому, впродовж 4 діб, стан пацієнтки стабільно тяжкий з тенденцією до поліпшення. Кома I (8 балів за ШКГ). Штучна вентиляція легень. При появі рухового збудження вводили седативні препарати. ЧД 20 за 1 хв. Пульс 100–108 за 1 хв. АТ 100/60 мм рт.ст. Зважаючи на особливості клінічної картини (коматозний стан з часу травми) нейрохірург встановив клінічний діагноз: відкрита ЧМТ. Дифузне аксональне ушкодження головного мозку. Забійні рани голови.

Через 5 діб після травми відзначено позитивну динаміку: сопор (9—10 балів за ШКГ), дихання самостійне, через інтубаційну трубку на фоні інгаляції зволоженого кисню. Пульс 100 за 1 хв. АТ 100/80 мм рт.ст. Зіниці D=S, фотореакції жваві. Активні рухи в кінцівках збережені. Тонус м'язів рівномірний. Сухожильні й періостальні рефлексії D≥S. Періодично спостерігали рухове збудження.

Подальший перебіг хвороби характеризувався поступовим відновленням свідомості: оглушення (11 балів за ШКГ) відзначено через 7 діб після травми, ясна свідомість, адекватність, доступність розгорнутому розмовному контакту — через 11 діб. Хвору лікували у стаціонарі 29 днів. Скаржилася на головний біль, запаморочення, загальну слабкість, швидку втомлюваність. У неврологічному статусі зберігалися емоційна лабільність, ознаки церебрастенічного синдрому, спонтанний горизонтальний ністагм, слабкість конвергенції, симптом Маринеско—Радовичі з обох боків, D≥S. Через 6 міс після травми наслідок за ШНГ оцінений як сприятливий — помірна інвалідизація.

У наведеному спостереженні звертає на себе увагу помірна концентрація S100B у сироватці крові — 0,82 нг/мл, що в 1,5 разу менше порогового значення показника для прогнозування ймовірності смерті (1,35 нг/мл) і ймовірності несприятливого наслідку ЧМТ (1,30 нг/мл). Травма голови виникла внаслідок дорожньо-транспортної пригоди, для якої характерні значна механічна енергія та механізм прискорення-уповільнення. Це спричинило дифузне аксональне ушкодження головного мозку. Проте, відсутність симптомів ушкодження стовбура головного мозку, стабільний клінічний стан пацієнтки свідчили про помірний ступінь цього ушкодження. Це підтверджене як даними прогностичного калькулятора IMPACT (що аналізує в тому числі тяжкість неврологічних стовбурових і комп'ютерно-томографічних ознак ушкодження), так і концентрацією біомаркерів у периферійній крові у 1-шу добу після ЧМТ. Суттєве неврологічне відновлення впродовж лікування у стаціонарі і сприятливий наслідок ушкодження через 6 міс свідчили про ефективність усіх інструментів прогнозу.

Наводимо клінічне спостереження, в якому високий рівень S100B у сироватці крові у 1-шу добу після тяжкої ЧМТ достовірно свідчив про несприятливий наслідок ЧМТ, а саме смерть потерпілого.

Хворий Г., 64 років, історія хвороби №3748, переведений до нейрохірургічного відділення Лікарні швидкої допомоги з Обласної лікарні після проведення КТ з діагнозом: закрыта ЧМТ. забій головного мозку, внутрішньочерепна гематома, перелом склепіння черепа. Скарги неможливо зібрати через тяжкість стану. Травма виникла, ймовірно, внаслідок падіння. Анамнез достовірно невідомий. При госпіталізації стан потерпілого тяжкий. Проведена седативна терапія через наявність рухового збудження. Дихання везикулярне, ЧД 18 за 1 хв. Тони серця чисті, ритмічні. Пульс 78 за 1 хв. АТ 160/100 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Сечовипускання не контролює, встановлений сечовий катетер. Місцево: множинні садна голови. Неврологічно: зіниці D≥S. Тонус м'язів кінцівок D=S, сухожильні й періостальні рефлексії D>S. Менінгеальні симптоми помірно виражені. Нечіткий симптом Бабінського ліворуч.

За даними КТ головного мозку, у скронево-тім'яних ділянках білатерально масивні контузійно-геморагічні вогнища з перифокальним набряком; у субдуральних

просторах лобово-скроневих ділянок гіподенсивний вміст (гідроми) шириною до 7 мм; серединні структури не зміщені; система шлуночків не розширена; субарахноїдальні простори стиснуті; у «кістковому вікні» — перелом тім'яної кістки зліва без зміщення, справа — з імпресією фрагментів до 3 мм.

Нейрохірургом встановлений клінічний діагноз: тяжка закрыта ЧМТ, забій головного мозку з масивними множинними контузійно-геморагічними вогнищами, перелом склепіння черепа. Розпочате консервативне лікування.

Взято кров для визначення біомаркерів ЧМТ. Рівень S100B у сироватці крові 4,8 нг/мл. Прогнозування з використанням калькулятора IMPACT свідчило про вірогідність несприятливого (ймовірність понад 50%), проте, не летального наслідку травми: прогноз щодо ймовірності смерті та несприятливого наслідку — відповідно 40 і 59% — при використанні центральної моделі калькулятора, 32 і 51% — розширеної моделі (клінічні дані + КТ), 29 і 53% — лабораторної моделі (клінічні дані + КТ + деякі лабораторні дані).

Під час лікування у стаціонарі стан хворого стабільно тяжкий. Проведена консервативна терапія. Дихання самостійне, через інтубаційну трубку. Пульс 60—68 за 1 хв, АТ 100/60—115/80 мм рт.ст. Через 2 тиж, зважаючи на відсутність позитивної динаміки, виконане хірургічне втручання — видалення двобічної субдуральної гідроми, проте, стан хворого не поліпшився. Через 16 діб після госпіталізації відзначено погіршення стану: артеріальна гіпотензія (АТ 50/0 мм рт.ст.), пульс 52 за 1 хв, брадикардія (ЧД 10 за 1 хв). Розпочато внутрішньовенну інфузію розчину дофаміну, внутрішньовенно введені розчини атропіну, адреналіну. Штучна вентиляція легень. Рівень порушення свідомості — кома II—III. Подальші заходи інтенсивної терапії та реанімації виявилися неефективними, стан потерпілого погіршувався, на тлі прогресування серцево-судинної та дихальної недостатності хворий помер на 17-ту добу після госпіталізації.

Наведене спостереження демонструє, як летальному наслідку ЧМТ передувало підвищення концентрації біохімічних біомаркерів ушкодження головного мозку в 1-шу добу після травми. Вміст у сироватці S100B (4,8 нг/мл) перевищував встановлені порогові значення для прогнозування смерті й несприятливого наслідку (відповідно 1,35 і 1,30 нг/мл). Ці результати підтверджують прогностичну здатність та ефективність визначення вмісту біомаркерів ЧМТ, зокрема, S100B, про що свідчили як дані літератури, так і власні спостереження. При цьому прогноз щодо можливої смерті потерпілого виявився більш точним, ніж дані калькулятора IMPACT.

У теперішній час S100B є одним з найбільш досліджених біомаркерів ЧМТ. Результати багатьох досліджень свідчили про перспективність визначення його рівня в периферійній крові як способу діагностики не тільки тяжкого, а й легкого травматичного ушкодження головного мозку, а також можливого інструменту прогнозування наслідків травми. Дослідники повідомляють про появу цього білка в периферійній крові потерпілих у найгострішому періоді тяжкої ЧМТ (при госпіталізації) і далі протягом 1-ї доби після травми в концентрації від 0,03—0,08 нг/мл [10] до 20—26 нг/мл [6, 11]. Зважаючи на значну кількість даних літератури, ми досить детально виклали раніше [7] фізіологічну роль S100B і зміни його рівня у патологічних умовах, зокрема, при ЧМТ.

Результати нашого дослідження підтвердили, що визначення у сироватці є високочутливим і високоспецифічним методом прогнозування наслідків тяжкої ЧМТ. Вміст цього показника, визначений у 1-шу добу після травми, достовірно різнився у потерпілих за різних наслідків ушкодження за даними ШНГ. Проведений аналіз ROC-кривих дозволив визначити порогові значення рівня S100B, перевищення яких дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати летальний або інший несприятливий наслідок через 6 міс після травми. Вважаємо, що наші дані цілком відповідають як припущенням, так і практичним рекомендаціям багатьох дослідників про те, що визначення рівня S100B у сироватці крові у гострому періоді ЧМТ є перспективним методом діагностики тяжкості ушкодження, прогнозування структурних змін головного мозку і наслідків травми. Експрес-діагностика цього білка в периферійній крові може стати суттєвою допомогою в діагностиці ЧМТ і основою персоналізованого підходу до ведення потерпілих на догоспітальному етапі, у віддалених місцевостях, у умовах надзвичайних ситуацій і бойових дій.

Рівень білка S100B в периферійній крові в 1-шу добу після ЧМТ більшою мірою підвищується у тих пацієнтів, в яких за даними КТ-класифікації Маршала діагностоване вогнищеве внутрішньочерепне ушкодження. У попередніх публікаціях [7] ми неодноразово пояснювали цей феномен, зумовлений різною чутливістю нейронів і астроцитів до травми та різним об'ємом деструкції цих клітин за різних типів ушкодження. Наявність масивних осередків крововиливів і забою речовини головного мозку супроводжується значним ушкодженням нейроглії, зокрема, таких вразливих до впливу травми клітин, як астроцити, і, відповідно, вивільненням більшої кількості маркерів астроглії, у тому числі S100B. Наші дані наводять на думку про можливість застосування досліджених біомаркерів для діагностики типу ушкодження головного мозку при ЧМТ. Результати відповідного аналізу даних будуть наведені в подальших публікаціях.

Вважаємо за необхідне пояснити високі показники чутливості й специфічності прогностичних моделей при визначенні порогових значень S100B. Це стало наслідком суворих критеріїв відбору пацієнтів, які ми встановили, плануючи це перше вітчизняне дослідження біохімічних біомаркерів прогнозу ЧМТ. Включення у дослідження потерпілих з тяжкою ізольованою ЧМТ, висока частота виявлення найтяжчого ушкодження, що завершилося смертю або значною інвалідизацією хворого, зумовило те, що вплив можливих супутніх чинників був нівельований, і ми змогли довести залежність вмісту біомаркерів ЧМТ від тяжкості ушкодження в досить однорідній популяції потерпілих. Вважаємо, що в нашому, практично пілотному для вітчизняної нейротравматології, дослідженні це відіграло позитивну роль. Подальші дослідження зможуть пролити світло на діагностичні можливості біомаркерів ЧМТ у більш складних клінічних ситуаціях, зокрема, допоможуть в діагностиці та прогнозуванні перебігу травми головного мозку за наявності супутніх ушкоджень, неможливості нейровізуалізації та в складних діагностичних ситуаціях.

Результати дослідження впроваджені в роботу нейрохірургічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова та відділення нейротравми Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

Висновки. 1. Визначення концентрації біомаркера ушкодження астроглії білка S100B у сироватці крові потерпілих за тяжкої ЧМТ в 1-шу добу після травми дозволяє з високою ефективністю прогнозувати наслідки травми через 6 міс після неї.

2. За тяжкої ізольованої ЧМТ, при виключенні супутніх ушкоджень, інтоксикації та інших причин непритомного стану, перевищення рівня S100B у сироватці крові порогового значення 1,35 нг/мл дозволяло з високою вірогідністю прогнозувати смерть потерпілого (чутливість моделі 97,1%, специфічність — 81,6%).

3. Перевищення концентрації білка S100B у сироватці крові в 1-шу добу після тяжкої ЧМТ порогового значення 1,30 нг/мл з високою вірогідністю свідчило про виникнення через 6 міс після травми несприятливих наслідків, зокрема, смерті та тяжкої інвалідизації (чутливість моделі 88,1%, специфічність — 86,7%).

References

1. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD, Maas AI. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):e165. DOI:10.1371/journal.pmed.0050165. PMID:18684008.
2. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(2):72-80. DOI:10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4. PMID:20234226.
3. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(3):255-68. PMID:16311842.
4. Thelin EP, Jahannesson L, Nelson D, Bellander B. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(7):519-28. DOI:10.1089/neu.2012.2553. PMID:23297751.
5. Lee JY, Lee CY, Kim HR, Lee CH, Kim HW, Kim JH. A role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;58(2):93-100. DOI:10.3340/jkns.2015.58.2.93. PMID:26361523.
6. Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, Amin K, Fabio A, Berger RP, Wagner AK. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2013;30(11):946-57. DOI:10.1089/neu.2012.2579. PMID:23190274.
7. Biloshytsky V, Kobyletsky O. [Possibilities of biochemical biomarkers in prognosis of traumatic brain injury course]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2015;(1):4-15. Ukrainian. Available at: <http://theunj.org/article/view/40970>.
8. Mondello S, Jeromin A, Buki A, Bullock R, Czeiter E, Kovacs N, Barzo P, Schmid K, Tortella F, Wang KK, Hayes RL. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2012; 29(6):1096-104. DOI:10.1089/neu.2011.2092. PMID:22165978.
9. Kobyletsky OY, Bielska LM, Shevaha VM, Biloshytsky VV. [Evaluation of serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 as a predictor of severe traumatic brain injury outcomes]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2017;(1):24-32. Ukrainian. Available at: <http://theunj.org/article/view/96099>.
10. Lo TY, Jones PA, Minns RA. Combining coma score and serum biomarker levels to predict unfavorable outcome following childhood brain trauma. *J Neurotrauma.* 2010;27(12):2139-45. DOI:10.1089/neu.2010.1387. PMID:20858121.
11. Papa L, Robertson CS, Wang KK, Brophy GM, Hannay HJ, Heaton S, Schmalfuss I, Gabrielli A, Hayes RL, Robicsek SA. Biomarkers improve clinical outcome predictors of mortality following non-penetrating severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2015;22(1):52-64. DOI:10.1007/s12028-014-0028-2. PMID:25052159.

Наблюдение из практики = Case Report = Спостереження з практики

УДК 617.547.51-003.215

Острая нетравматическая субдуральная интракраниальная гематома: редкое осложнение чрескожной вертебропластики

Халикулов Э.Ш.^{1,2}, Джуманов К.Н.², Джураев Э.Ш.¹

¹ Кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан

² Республиканский научный центр нейрохирургии, Ташкент, Республика Узбекистан

Поступила в редакцию 28.01.17.
Принята к публикации 20.03.17.

Адрес для переписки:

Халикулов Элбек Шодиевич,
Кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, 223, Юнусабадский район, Ташкент, Узбекистан, 100140, e-mail: elkhal@rambler.ru.

Приведено редкое наблюдение острой интракраниальной субдуральной гематомы у женщины 22 лет, которая возникла после чрескожной вертебропластики по поводу гемангиомы позвонка, проведенной под контролем флюороскопии. Чрескожная вертебропластика осуществлена обычным образом, в позиции пронации. На следующие сутки пациентка жаловалась на головную боль, тошноту, рвоту. По данным МРТ выявлена субдуральная гематома, сдавливающая головной мозг. Наличие интракраниальных сосудистых аномалий и коагулопатии, связанных с субдуральной интракраниальной гематомой, не доказано по данным КТ-ангиографии и лабораторным тестам. Гематома удалена путем краниотомии, отмечено полное восстановление. Подчеркнуто, что при чрескожной вертебропластике возможны редкие осложнения, осведомленность о которых очень важна для хирурга в целях их профилактики и улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: чрескожная вертебропластика; интракраниальная субдуральная гематома; осложнения.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):57-60.

Acute nontraumatic subdural intracranial hematoma: rare complication of percutaneous vertebroplasty

Elbek S. Halikulov ^{1,2}, Kamaliddin N. Jumanov ², Eduard S. Juraev ¹

¹ Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Republican Research Center of Neurosurgery, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Received, January 28, 2017.
Accepted, March 20, 2017.

Address for correspondence:

Elbek S. Halikulov, Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery, Tashkent Pediatric Medical Institute, 223 Bagishamol St, Yunusabad district, Tashkent City, Uzbekistan, 100140, e-mail: elkhal@rambler.ru.

The paper describes a rare case of acute intracranial subdural hematoma in a 22-year old woman followed by fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty for vertebral hemangioma. Percutaneous vertebroplasty was performed in usual manner on prone position. The next day a female patient complained of headache, nausea and vomiting. MRI images revealed subdural hematoma compressing the brain. Intracranial vascular abnormalities and coagulopathies associated with subdural intracranial hematoma were not evident on CT-angiography and in laboratory tests. Craniotomy was performed to remove the subdural hematoma, and the patient fully recovered. Percutaneous vertebroplasty was emphasized to be followed by rare intracranial complications, awareness of which is very important for the surgeon for complications prevention and treatment outcomes improvement.

Keywords: percutaneous vertebroplasty; intracranial subdural hematoma; complications.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):57-60.

Гостра нетравматична субдуральна інтракраніальна гематома: рідкісне ускладнення черезшкірної вертебропластики

Халікулов Е.Ш.^{1,2}, Джуманов К.Н.², Джураєв Е.Ш.¹

¹ Кафедра травматології, ортопедії та нейрохірургії, Ташкентський педіатричний медичний інститут, Ташкент, Республіка Узбекистан

² Республіканський науковий центр нейрохірургії, Ташкент, Республіка Узбекистан

Надійшла до редакції 28.01.17.
Прийнята до публікації 20.03.17.

Адреса для листування:

Халікулов Елбек Шодієвич,
Кафедра травматології, ортопедії та нейрохірургії, Ташкентський педіатричний медичний інститут, вул. Богишамол, 223, Юнусабадський район, Ташкент, Узбекистан, 100140, e-mail: elkhal@rambler.ru.

Наведене рідкісне спостереження гострої інтракраніальної субдуральної гематомы у жінки 22 років, що виникла після черезшкірної вертебропластики з приводу гемангіоми хребця, проведеної під контролем флюороскопії. Черезшкірна вертебропластика здійснена звичайним чином в позиції пронації. На наступну добу пацієнтка скаржилася на головний біль, нудоту, блювання. За даними МРТ виявлена субдуральна гематома, що стискала головний мозок. Наявність інтракраніальних судинних аномалій та коагулопатії, пов'язаних з субдуральною інтракраніальною гематомою, не доведена за даними КТ-ангіографії і лабораторних тестів. Гематома видалена шляхом краніотомії, відзначене повне відновлення. Підкреслено, що при черезшкірній вертебропластиці можливі рідкісні ускладнення, обізнаність про які дуже важлива для хірурга з метою їх профілактики і поліпшення результатів лікування.

Ключові слова: черезшкірна вертебропластика; інтракраніальна субдуральна гематома; ускладнення.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):57-60.

Со времени первого применения чрескожной вертебропластики для лечения агрессивной гемангиомы метод широко распространен в практике [1–3]. Минимальная хирургическая агрессия и положительные результаты процедуры обеспечили ее широкую популярность. Клиническая эффективность чрескожной вертебропластики при гемангиомах и остеолитическом поражении позвонков не вызывает сомнений [4–6]. Несмотря на минимальную травматичность и относительную безопасность, метод характеризуется осложнениями, связанными с манипуляцией, в частности, инфекцией, кровотечением, неврологическим дефицитом, корешковой болью, эмболией [7, 8]. Представляем редкое наблюдение возникновения интракраниальной субдуральной гематомы как осложнения после пункционной вертебропластики.

Больная М., 22 лет, госпитализирована с жалобами на боль в поясничной области, которая не устраняется применением анальгетиков. Со слов больной, каких-либо острых и хронических заболеваний не было. Соматический статус не отягощен: АД 120/80 мм рт.ст. Пульс 78 в 1 мин. Больная в ясном сознании, на вопросы отвечает по существу. Поражение черепных нервов не выявлено. Сила и тонус мышц конечностей сохранены, нарушений чувствительности нет, сухожильные рефлексы в норме, вызываются симметрично. Лабораторные показатели, включая свертывающую систему крови (количество тромбоцитов, тромбоцитрит, протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы, тромботест, фибриноген и др.) в пределах нормы. При пальпации выявлена локальная боль на уровне L_{II}–L_{III} позвонков, усиливающаяся при перкуссии и надавливании на остистые отростки. Отмечено напряжение паравертебральных мышц. По данным МРТ (**рис. 1**) обнаружена гемангиома L_{II} позвонка.

Под контролем флюороскопа проведена пункционная вертебропластика с применением костного цемента L_{II} позвонка под местной анестезией и внутривенным потенцированием (**рис. 2**).

Боль в пояснице регрессировала. На следующие сутки после процедуры у больной возникли сильная головная боль, тошнота, рвота, «двоение» предметов перед глазами. При офтальмологическом исследовании обнаружено сходящееся косоглазие – OS с вертикальным компонентом. Зрачки равновеликие, фотореакция в норме. На глазном дне ангиопатия сетчатки. Неврологический дефицит в конечностях не выявлен. По данным МРТ головного мозга выявлена субдуральная гематома (**рис. 3**).

Больной произведена краниотомия, удалена субдуральная гематома. Головная



Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. T1- и T2-взвешенные изображения, сагиттальная проекция. Гемангиома тела L_{II} позвонка.



Рис. 2. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, T2-взвешенные изображения, сагиттальная проекция. Гемангиома тела L_{II} позвонка, состояние после чрескожной вертебропластики.

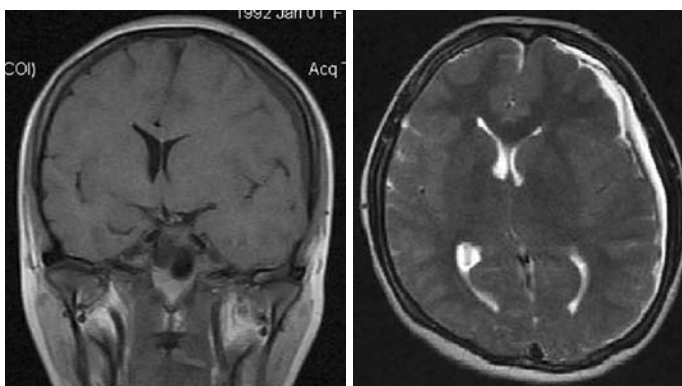


Рис. 3. МРТ головного мозга, T1-взвешенные изображения, корональная проекция, T2-взвешенные изображения, аксиальная проекция. Интракраниальная субдуральная гематома.

боль и приступы рвоты прекратились. Проведена МСКТ-ангиография, сосудистая патология головного мозга не выявлена (рис. 4).

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Через 4 мес боль в пояснице не отмечена, признаки внутривенной гипертензии и неврологического дефицита не выявлены.

Несмотря на минимальную инвазивность, чрескожная вертебропластика имеет некоторые риски [4, 5]. По данным литературы, частота осложнений после вертеброластики составляет от 1 до 10% [8]. Осложнения разделяют на спинальные и экстракраниальные. Наиболее часто выявляют спинальные осложнения, в частности, инфекцию, увеличение интенсивности боли, переходящую радикулопатию, перелом позвонка либо истечение цемента, которые достаточно подробно описаны в литературе. Такие тяжелые экстракраниальные осложнения, как легочная гипертензия, тромбоз вен нижних конечностей, венозная экстравазация цемента с легочной эмболией, острая сердечная недостаточность, анестезиологические осложнения, смерть описаны реже [5, 8, 9]. Интракраниальные осложнения, связанные с чрескожной вертебропластикой, единичны [10–12]. Так, описано наблюдение интраоперационной гемиплегии после вертеброластики вследствие окклюзии эмболами средней мозговой артерии, что обусловило ишемию головного мозга. Авторы утверждают, что эмболия сосудов головного мозга полиметилметакрилатом возникла через овальное окно [11]. Представлено наблюдение транзиторного сосудистого коллапса у больного во время проведения чрескожной вертеброластики [11]. Приведены два наблюдения спонтанного субарахноидального кровоизлияния после чрескожной вертеброластики у больных пожилого возраста [10]. По мнению авторов, при укладке пожилых пациентов на столе в положении лежа на животе возможно повышение давления на живот и грудь. При сохранении положения пронации возможно повышение внутригрудного давления, что блокирует обратный ток крови по внутренней яремной вене, обуславливает повышение интракраниального венозного давления или механическое выбухание интракраниальных вен, разрушение вен или капилляров [13, 14]. Авторы также допускают возможность возникновения переходящей артериальной гипертензии как второй причины возникновения спонтанного субарахноидального кровоизлияния после чрескожной вертеброластики [15].

Сведения об интракраниальной субдуральной гематоме, возникшей после пункционной вертеброластики, в литературе не обнаружены. Имеются сообщения о возникновении интракраниальной эпидуральной гематомы при спинальной хирургии у больных детского возраста [16–18]. Механизм их возникновения авторы объясняют быстрой утратой значительного объема спинномозговой жидкости (СМЖ) [17]. Основываясь на теории Монго-Kellie, которая утверждает, что сумма объема интракрани-

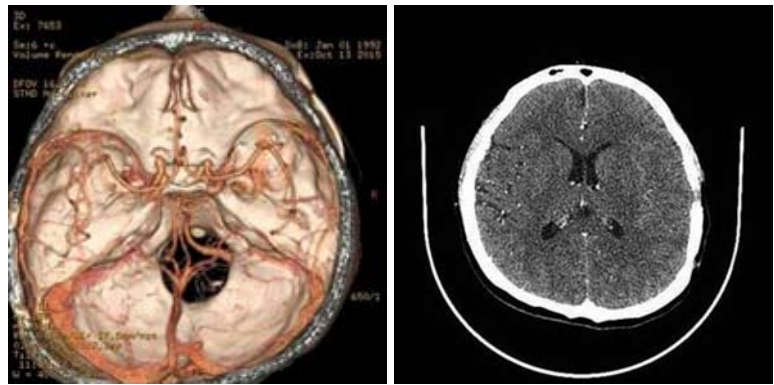


Рис. 4. МСКТ-ангиография и МСКТ головного мозга после операции. Данных о наличии сосудистой патологии нет.

альной крови, СМЖ и вещества мозга должна быть постоянной в интактном черепе, дуральная вазодилатация способствует компенсации уменьшения объема СМЖ у пациентов при спонтанной интракраниальной гипотензии [19].

Представленное наблюдение интересно тем, что у пациентки не было ни истечения СМЖ, ни эмболии полиметилметакрилатом. К тому же, интракраниальная гематома располагалась субдурально. По нашему мнению, наиболее оправданной является версия о повышении внутригрудного давления с последующим повышением давления в сосудах головного мозга. Несмотря на то, что чрескожную вертебропластику проводили на одном уровне, положение больной лежа на животе было более длительным, чем обычно. Мы допускаем возможность возникновения интракраниальной субдуральной гематомы вследствие повышения венозного давления при длительном пребывании в положении лежа на животе даже у пациентов молодого возраста.

По мере широкого внедрения в клиническую практику чрескожной вертеброластики ожидают увеличение частоты интра- и экстракраниальных осложнений. К экстракраниальным осложнениям можно отнести и спонтанные интракраниальные кровоизлияния, в частности, супратенториальную субдуральную гематому. Хотя представленное осложнение редкое, оно может угрожать жизни пациента. Это требует мониторинга жизненно важных функций на протяжении всей процедуры с возможностью проведения КТ и/или МРТ головного мозга.

Список литературы

1. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty / P. Galibert, H. Deramond, P. Rosat, D. Le Gars // Neurochirurgie. — 1987. — V.33, N2. — P.166–168.
2. Педаченко Е.Г. Пункционная вертебропластика / Е.Г. Педаченко, С.В. Куцаев. — К.: А.Л.Д., 2005. — 520 с.
3. Chemical and physical properties of bone cement for vertebroplasty / P.L. Lai, L.H. Chen, W.J. Chen, I.M. Chu // Biomed. J. — 2013. — V.36, N4. — P.162–167.
4. Farrokhi MR. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures / M.R. Farrokhi, E. Alibai, Z. Maghami // J. Neurosurg. Spine. — 2011. — V.14, N5. — P.561–569.
5. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute

- osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study / R. Rousing, M.O. Andersen, S.M. Jespersen, K. Thomsen, J. Lauritsen // *J. Spine*. — 2009. — V.34, N13. — P.1349–1354.
6. Wong W. Vertebroplasty and kyphoplasty: techniques for avoiding complications and pitfalls / W. Wong, M. Mathis // *Neurosurg. Focus*. — 2005. — V.18, N3. — P.1–10.
 7. Chen L.H. Current status of vertebroplasty for osteoporotic compression fracture / L.H. Chen, P.L. Lai, W.J. Chen // *Chang Gung Med. J.* — 2011. — V.34. — P.352–359.
 8. Khan M. Cement pulmonary embolus complicating percutaneous vertebroplasty / M. Khan, M. Terk // *Radiol. Case Rep.* — 2009. — V.4. — P.282.
 9. Pulmonary cement embolism associated with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a systematic review / L.J. Wang, H.L. Yang, Y.X. Shi, W.M. Jiang, L. Chen // *Orthop. Surg.* — 2012. — V.4, N3. — P.182–189.
 10. Lim J.B. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: Rare complication of vertebroplasty / J.B. Lim, J.S. Park, E. Kim // *J. Korean Neurosurg. Soc.* — 2009. — V.45, N6. — P.386–389.
 11. Scroop R. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report / R. Scroop, J. Eseridge, G.W. Britz // *Am. J. Neuroradiol.* — 2002. — V.23, N5. — P.868–870.
 12. Is percutaneous vertebroplasty without pretreatment venography safe? Evaluation of 205 consecutive procedures / C. Vansconcelos, P. Gailloud, N.J. Beauchamp, D.V. Heck, K.J. Murphy // *Am. J. Neuroradiol.* — 2002. — V.23, N6. — P.913–917.
 13. Large cerebellar hemorrhage during trumpet playing: importance of blood pressure elevation during the valsalva maneuver: case report / A.P. Carlson, S. Pappu, M.F. Keep, P. Turner // *Neurosurgery*. — 2008. — V.62, N6. — P.1377.
 14. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by physical exertion / T. Matsuyama, K. Okuchi, T. Seki, T. Higuchi, Y. Murao // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. — 2006. — V.46, N6. — P.277–282.
 15. Patel K.C. Nonaneurysmal convexity subarachnoid hemorrhage / K.C. Patel, P.F. Finelli // *Neurocrit. Care*. — 2006. — V.4, N3. — P.229–233.
 16. Nightmare complication after lumbar disc surgery: cranial nontraumatic acute epidural hematoma / G. Grahovac, M. Vilendecic, D. Chudy, D. Srdoc, J. Skrlin // *Spine (Phila Pa 1976)*. — 2011. — V.36, N26. — P.1761–1764.
 17. Surash S. Bilateral extradural hematoma formation following excision of a thoracic intradural lesion / S. Surash, D. Bhargava, A. Tyagi // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2009. — V.3, N2. — P.137–140.
 18. Bilateral supratentorial epidural hematomas: a rare complication in adolescent spine surgery / Z.J. Li, P. Sun, Y.H. Dou, X.L. Lan, J. Xu, C.Y. Zhang, J.P. Wang // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. — 2012. — V.52, N9. — P.646–648.
 19. Paldino M. Intracranial hypotension syndrome: a comprehensive review / M. Paldino, A.Y. Mogilner, M.S. Tenner // *Neurosurg. Focus*. — 2003. — V.15, N6. — P.2.
 4. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(5):561-9. DOI:10.3171/2010.12.SPINE10286. PMID:21375382.
 5. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *J Spine*. 2009;34(13):1349-54. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181a4e628. PMID:19478654.
 6. Wong W, Mathis M. Vertebroplasty and kyphoplasty: techniques for avoiding complications and pitfalls. *Neurosurg Focus*. 2005;18(3):1-10. DOI:10.3174/ajnr.A4351. PMID:26228889.
 7. Chen LH, Lai PL, Chen WJ. Current status of vertebroplasty for osteoporotic compression fracture. *Chang Gung Med J*. 2011;34:352-9. <http://memo.cgu.edu.tw/cgmj/3404.htm>.
 8. Khan M, Terk M. Cement pulmonary embolus complicating percutaneous vertebroplasty. *Radiol Case Rep*. 2009;4:282. DOI:10.2484/rcr.v4i2.282. <http://www.hindawi.com/crim/radiology/>.
 9. Wang LJ, Yang HL, Shi YX, Jiang WM, Chen L. Pulmonary cement embolism associated with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a systematic review. *Orthop Surg*. 2012;4(3):182-9. DOI:10.1111/j.1757-7861.2012.00193.x. PMID:22927153.
 10. Lim JB, Park JS, Kim E. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: Rare complication of vertebroplasty. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;45(6):386-9. DOI:10.3340/jkns.2009.45.6.386. PMID:19609425.
 11. Scroop R, Eseridge J, Britz GW Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(5):868-70. PMID:12006295. <http://www.ajnr.org/content/23/5/868.long>
 12. Vansconcelos C, Gailloud P, Beauchamp NJ, Heck DV, Murphy KJ. Is percutaneous vertebroplasty without pretreatment venography safe? Evaluation of 205 consecutive Procedures. *Am J Neuroradiol*. 2002;23(6):913-7. PMID:12063215.
 13. Carlson AP, Pappu S, Keep MF, Turner P. Large cerebellar hemorrhage during trumpet playing: importance of blood pressure elevation during the valsalva maneuver: case report. *Neurosurgery*. 2008;62(6):1377. DOI:10.1227/01.NEU.0000316851.68513.DE. PMID:18824959.
 14. Matsuyama T, Okuchi K, Seki T, Higuchi T, Murao Y. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage caused by physical exertion. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46(6):277-82. PMID:16794347.
 15. Patel KC, Finelli PF. Nonaneurysmal convexity subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(3):229-33. DOI:10.1385/NCC:4:3:229. PMID:16757828.
 16. Grahovac G, Vilendecic M, Chudy D, Srdoc D, Skrlin J. Nightmare complication after lumbar disc surgery: cranial nontraumatic acute epidural hematoma. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(26):1761-4. DOI:10.1097/BRS.0b013e31821cb9fd. PMID:21508891.
 17. Surash S, Bhargava D, Tyagi A. Bilateral extradural hematoma formation following excision of a thoracic intradural lesion. *J Neurosurg Pediatr*. 2009;3(2):137-40. DOI:10.3171/2008.10.peds0860. PMID:19278314.
 18. Li ZJ, Sun P, Dou YH, Lan XL, Xu J, Zhang CY, Wang JP. Bilateral supratentorial epidural hematomas: a rare complication in adolescent spine surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(9):646-8. PMID:23006878.
 19. Paldino M, Mogilner AY, Tenner MS. Intracranial hypotension syndrome: a comprehensive review. *Neurosurg Focus*. 2003;15(6):ECP2. PMID:15305844.

References

1. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie*. 1987;33(2):166-8. PMID:3600949. French.
2. Pedachenko EG, Kuschaev SV. *Punktsionnaya vertebroplastika. [Percutaneous vertebroplasty]*. Kiev: A.L.D.; 2005. Russian.
3. Lai PL, Chen LH, Chen WJ, Chu IM. Chemical and physical properties of bone cement for vertebroplasty. *Biomed J*. 2013;36(4):162-7. DOI:10.4103/2319-4170.112750. PMID:23989310.

Пам'ятаємо = Remember = Помним

До 90-річчя з дня народження професора Пелеха Л.Є.

Жданова В.М.

Відділення фізіотерапії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

To the 90th anniversary of Professor Leonid E. Pelech

Valentyna M. Zhdanova

Department of Physical Medicine, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

К 90-летию со дня рождения профессора Пелеха Л.Е.

Жданова В.Н.

Отделение физиотерапии, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина



Пелех Леонід Євстафійович
(31.05.1927 – 28.09.1994)

Цього року виповнилося 90 років від дня народження доктора медичних наук професора Пелеха Леоніда Євстафійовича (31.05.1927 – 28.09.1994) — фундатора нового напрямку в медичній науці, основоположника нейрореабілітаційної служби не лише в Україні, а і на теренах колишнього СРСР.

Доля Пелеха Л.Є. тісно пов'язана з Інститутом нейрохірургії. Леонід Євстафійович закінчив Станіславський медінститут у 1951 р., а в 1953 — почав навчання у клінічній ординатурі Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії. Захистив кандидатську дисертацію: «Концентрація водневих іонів (рН) ліквору при пухлинах головного мозку (клінічно-лабораторне дослідження)» (1958). Леонід Євстафійович практично жив в Інституті, проводив дослідження кровообігу головного мозку, оперував хворих. Накопичений матеріал про принципи та ме-

ханізми порушень кровообігу головного мозку був узагальнений в докторській дисертації: «Тромбози і стенози сонних артерій різної етіології (етіологія, особливості клініки, принципи хірургічного лікування)» (1967). Працював керівником клініки хірургічної патології судин головного мозку, а також головним лікарем Інституту (1964–1966).

Часто пацієнти, яким було врятовано життя завдяки виконанню нейрохірургічних втручань, залишалися з руховими дефектами, порушенням мови, зору, що спричиняло інвалідизацію високого ступеня. Леонід Євстафійович направив свої зусилля на вирішення нової, надзвичайно важливої проблеми — поліпшення якості життя оперованих хворих, відновлення порушених функцій. Його зусиллями в Київському інституті удосконалення лікарів (КІУЛ) на початку 1969 р. була створена перша в Радянському Союзі кафедра реабілітації хворих неврологічного та нейрохірургічного профілю, яку він очолив. У 1970 Пелеху Л.Є. присвоєне звання професора. За короткий період існування кафедра завойовувала такий високий авторитет, що у 1971 р. отримала статус Всесоюзного центру реабілітації хворих неврологічного та нейрохірургічного профілю. Центр базувався в Інституті нейрохірургії.

Професор Пелех Л.Є. та співробітники кафедри розробили методики використання фізіотерапевтичних процедур у реабілітації хворих як у ранньому післяопераційному, так і віддаленому періоді. Природні та преформовані фізичні чинники з успіхом почали застосовувати у пацієнтів при судинних захворюваннях, після ЧМТ та видалення пухлин головного і спинного мозку, при запальних процесах нервової системи, дегенеративно-дистрофічних захворюваннях хребта та у ранній післяопераційний період після видалення гриж міжхребцевих дисків, проводили лікування пацієнтів з больовими синдромами.

Були обґрунтовані питання використання фізичних чинників (тепла, холоду, імпульсних струмів тощо) у комплексі лікування нейрохірургічних хворих. Активна та пасивна електростимуляція (ЕС) м'язів кінцівок, а також ЕС з використанням електрода-валика дистальних відділів кінцівок для відновлення рухів пальців, ЕС структур мозку через вживлені електроди для зменшення спастичності, ЕС сечового міхура та кишечника — ось неповний перелік різноманітного

використання електричного струму в імпульсному режимі у хворих з метою відновлення порушених функцій. Крім того, вперше у нейрохірургічних хворих у ранньому післяопераційному періоді з метою відновлення ковтання почали застосовувати ЕС м'язів глотки з використанням внутрішніх та зовнішніх електродів, ЕС язика, а також мімічних м'язів обличчя. Була створена унікальна методика ЕС зовнішніх м'язів очного яблука при паралітичній косоокості у хворих, оперованих з приводу аневризми судин головного мозку, а також у пацієнтів, що перенесли інсульт у вертебробазиллярному басейні. Велика заслуга в цьому доцента кафедри Семенової Мирослави Іванівни, яка разом з професором Пелехом Л.Є. розробляла нові методи та методики ЕС, оптимізувала параметри, апробувала їх.

Широко використовували лікувальну фізкультуру. Одним з найбільш тяжких обмежень функціональної спроможності хворих є порушення функції ходьби, відновлення цієї навички, поліпшення якості і швидкості пересування розглядали як один з пріоритетних напрямків реабілітації хворих. Професор Пелех Л.Є. багато уваги приділяв цьому питанню, разом з доцентом Аркадієм Андрійовичем Овчаренком була створена і введена в дію монорельсова дорога для навчання ходьби хворих при парезі та параспазі. Проведені дослідження показали, що такі тренування значно ефективніші, ніж традиційні методи навчання ходьби. Цю систему почали використовувати в ранньому післяопераційному періоді у хворих, ще не здатних самостійно підтримувати вертикальне положення тіла внаслідок м'язової слабкості, для ранньої активації.

Розробки кафедри висвітлені в численних публікаціях, методичних рекомендаціях, інформаційних листах. Пелех Л.Є. — автор 268 наукових праць, 23 патентів СРСР, 7 методичних рекомендацій. За новаторські розробки був удостоєний звання «Заслужений винахідник СРСР», нагороджений Срібною медаллю ВДНГ СРСР. Під його керівництвом виконані 1 докторська і 20 кандидатських дисертацій. Були захищені кандидатські дисертації: Земскова І.П. «Консервативні методи зниження спастичності в комплексі медичної реабілітації хворих з руховим церебральним дефектом», Цімейко В.М. «Комплексне відновне лікування хворих з порушенням рухових функцій церебрального походження», Степаненко І.В. «Відновна електростимуляція нервових структур у хворих з порушеннями рухових функцій», Попова І.Ю. «Адаптаційні можливості хворих, які перенесли ішемічний інсульт при їх нейрохірургічному лікуванні та реабілітації» та ін. В нейрореабілітації стрімко впроваджували нові технології, основані на інтенсифікації лікувальних методик, застосованні різноманітних технічних пристроїв.

Леонід Євстафійович у складі наукових делегацій побував у Швеції, Англії, Канаді. Передовий досвід використовував в лікувальному та навчальному процесі, виступав з лекціями в Канаді, запрошував зарубіжних спеціалістів до Києва. На кафедрі реабілі-

тації КІУЛ тематичне удосконалення пройшли понад тисячу спеціалістів з усього колишнього Радянського Союзу. Крім того, проводили виїзні цикли (Молдова, республіки Закавказзя та Середньої Азії). На кафедрі працювали доценти: Семенова Мирослава Іванівна та Романов Геннадій Іванович, асистенти: Феденко Юрій Захарович, Соснов Юрій Данилович, Кириченко Василь Михайлович, Божик Василь Петрович.

У 1987 р. мені пощастило слухати блискучі лекції професора Пелеха Л.Є. на циклі «Медична реабілітація хворих з органічними ураженнями нервової системи». Його знання анатомії, фізіології вражали, унікальною була ерудиція. Він вмів говорити про складні речі дуже дохідливо, ясно. Зараз, будучи на стажуванні за кордоном, я зустрічала лікарів (Латвія, Ізраїль), які свого часу пройшли підготовку на курсах у професора. І кожного разу чула: «...Професор Пелех був великою людиною, він уже тоді (35, 40 років тому) розповідав нам про те, що ми зараз успішно застосовуємо. Ми їздили вчитись в Київ до Пелеха...».

Працюючи в Інституті, я бачила, як Пелех Л.Є. доброзичливо спілкувався з пацієнтами та їх родичами, як м'яко і делікатно «керував» кафедрою. Ставлячи завдання, промовляв останню фразу: «Це ТРЕБА зробити», а потім називав співробітника по імені в кличному відмінку: «Мирославо, Ірино...». Завжди говорив українською мовою, знав польську. Леонід Євстафійович з великою любов'ю згадував місця, де народився, де минуло його дитинство, говорив: «Межирічі — найкраща частинка мого серця». Великі Межирічі Корецького району Рівненської області — княже містечко з древньою історією. За польського правління у 1914 р. на кошти земства за участю всієї сільської громади було зведено двоповерхову будівлю, яка стала окрасою села. Кожен двір підвозив цеглу на будівництво. Через декілька років гімназії присвоєно ім'я Адама Міцкевича. В цій гімназії і навчався Пелех Л.Є. Леонід Євстафійович завжди допомагав своїм землякам, консультував їх, направляв до медичних закладів. Прикладав чималих зусиль для створення бальнеологічної лікарні в м. Корець, де були виявлені джерела з родоновою водою.

Працював головою профспілкового комітету, заступником секретаря партійного бюро Інституту нейрохірургії, уважно й чуйно ставився до кожного, допомагав у вирішенні життєвих проблем. Проректор з учбової, а потім наукової роботи КІУЛ (зараз Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України), професор Пелех Л.Є. був багатограним: блискучий нейрохірург, педагог, науковець, людина унікальної працьовитості, терпіння, цілеспрямованості, завзятості. Він живе в наших серцях, щодня ми використовуємо його унікальні методи, спираємось на той фундамент знань, що він як піонер та розбудовник нейрореабілітаційного напрямку в медицині створив. Для нас, хто зустрічався та працював з ним, він залишиться Учителем, ми пам'ятаємо його доброту, шляхетність, людяність.

Некролог = Obituary = Некролог

Світлої пам'яті Ірини Наумівни Бойченко

Blessed memory of Iryna Naumivna Boychenko

Светлой памяти Ирины Наумовны Бойченко



21 березня 2017 р. на 83 році життя раптово перестало битися серце талановитого лікаря-нейрохірурга, науковця, видатного педагога, доцента кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України Бойченко Ірини Наумівни.

Ірина Наумівна Бойченко народилася у селі Івангород, Олександрівського району, Кіровоградської області 1 серпня 1933 р., коли в Україні вирував жакхливий голодомор. Її предки з діда-прадіда були хліборобами. Батько — Бойченко Наум Максимович отримав фах фельдшера ще під час Першої світової війни, займався лікарською практикою і мав великий авторитет серед хворих. Мати — Бойченко (Бак) Марфа Григорівна читати і писати навчилася самостійно, тяжко працювала у колгоспі. Батько помер, коли маленькій Ірі виповнилося лише 6 років. Ще з дитинства вона знала, що повинна бути лікарем, щоб зберігати людям життя і робити все можливе, щоб ніхто не втрачав дорогих людей. Сільську семирічну школу Ірина Наумівна закінчила з похвальним листом і у 1949 р. вступила до Кіровоградської фельдшерсько-акушерської школи. Невдовзі після початку навчання у 1951 р. померла мати Ірини Наумівни, і у 17 років вона стала сиротою.

У 1953 р. Бойченко І.Н. з відзнакою закінчила фельдшерсько-акушерську школу і як відмінниця

була направлена до Київського медичного інституту, де навчалась на лікувальному факультеті з 1953 по 1959 р. Відмінне навчання студентка поєднувала з роботою в наукових гуртках на кафедрі анатомії та хірургії, була Ленінським стипендіатом. На кафедрі анатомії під керівництвом професора М.С. Спірова та доцента Г.Б. Агаркова вивчала особливості іннервації нирки людини. На четвертому курсі Бойченко І.Н. почала працювати в хірургічному гуртку на кафедрі факультетської хірургії, яку очолював відомий хірург професор І.М. Іщенко. Предметом її дослідження було вивчення реакції сенсibilізованого організму на застосування кетгугу як шовного матеріалу. Під час навчання в Інституті Бойченко І.Н. брала активну участь у роботі студентського наукового товариства, виступала з доповідями на студентських конференціях у медичних вузах різних республік СРСР (у Москві, Ленінграді, Тбілісі, Єревані, Ризі та інших містах), була головою теоретичної секції, а потім головою Студентського наукового товариства Київського медичного інституту.

Після закінчення Київського медичного інституту з відзнакою Ірина Наумівна була рекомендована на наукову роботу і в 1959 р. зарахована до Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії на посаду лікаря – наукового співробітника, а в 1960 р. — переведена на посаду молодшого наукового співробітника та пройшла курси спеціалізації по анестезіології. Бойченко І.Н. була одним з перших спеціалістів, хто впровадив в Інституті нейрохірургії проведення штучної вентиляції легень під час виконання операцій на головному мозку. Вона вивчала значення гіпервентиляції при лікуванні термінальних станів, спричинених гіповолемією, визначила необхідність проведення ранньої інтраопераційної гемотрансфузії для профілактики геморагічних ускладнень при видаленні пухлин головного мозку, науково обґрунтувала недоцільність використання сечовини з метою дегідратації під час видалення пухлин головного мозку. У 1964 р. Ірина Наумівна перейшла на практичну роботу у нейротравматологічне відділення 14-ї міської лікарні ім. Жовтневої революції м. Києва, де працювала ординатором нейрохірургом до 1978 р. У 1968 р. захистила кандидатську дисертацію: «Клініка, діагностика та лікування пухлин потиличної частки». З 1978 по 1980 р. Бойченко І.Н. працювала на посаді асистента курсу нейрохірургії при кафедрі неврології, а з 1980 р. — асистентом на новоствореній кафедрі нейрохірургії Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця на базі 14-ї міської лікарні ім. Жовтневої революції м. Києва. Починаючи з 1986 р., Ірина Наумівна — доцент кафедри нейрохірургії

Київського медичного інституту (в подальшому — Національного медичного університету імені О.О. Богомольця). Її наукова діяльність була спрямована на вивчення травматичних пошкоджень центральної та периферійної нервової системи, розробку навчально-методичних матеріалів для викладання нейрохірургії у вищих медичних закладах України і колишнього Радянського Союзу.

У створеній у 1980 р. за ініціативою академіка А.П. Ромоданова кафедрі нейрохірургії Бойченко І.Н. брала активну участь у розробці принципів викладання спеціальності «нейрохірургія» лікарям загального профілю та уніфікації викладання нейрохірургії у медичних вузах України. Ірина Наумівна підготувала та видала: Програму кандидатського іспиту за спеціальністю «нейрохірургія» (1998), Програму підготовки магістрів медицини за спеціальністю «нейрохірургія» (1997), Програму з нейрохірургії для студентів вищих медичних навчальних закладів освіти III–IV рівня акредитації (1999, 2000, 2001), методичний посібник «Нейрохірургія» для викладачів вищих медичних навчальних закладів (2004).

Доцент Бойченко І.Н. є автором 98 наукових робіт, двох винаходів, трьох раціоналізаторських пропозицій, була членом Апробаційної Ради «Загальні питання хірургії» Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Глибокий професійний рівень знань, уміння цікаво викласти навчальний матеріал і багатий власний практичний досвід знаходив високу оцінку у студентів, які часто завершували лекції доцента Бойченко І.Н. заслуженими щирими оплесками.

Ірина Наумівна виростила синів Михайла і Костянтина, які за її особистим прикладом обрали важку і надзвичайно відповідальну медичну спеціальність — нейрохірургію. Обидва сини — нейрохірурги вищої категорії, працюють в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Костюк Михайло Романович — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу судинної нейрохірургії, Костюк Костянтин Романович — доктор

медичних наук, завідувач відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції.

З надзвичайною теплотою Ірина Наумівна любила своїх чотирьох онуків і за будь-якої нагоди була щаслива брати участь у їх вихованні. Вона дуже цінувала дружні стосунки, завжди безвідмовно допомагала друзям та родичам, завжди була поряд з ними у складних життєвих ситуаціях.

Праця протягом 54 років лікарем і науковцем на ниві нейрохірургії та 35-річна педагогічна діяльність назавжди залишаться у пам'яті вдячних учнів, колег і хворих. Бойченко І.Н. була не лише гідним представником і продовжувачем традицій та історії української нейрохірургічної школи, а й одним з творців кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, справжнім патріотом цього навчального закладу. Талант допитливого вченого, лікаря, педагога природно поєднувався з блискучими організаторськими здібностями, активною громадянською та науковою позицією, небайдужістю до проблем колег і хворих. Бойченко Ірина Наумівна завжди була надзвичайно цілеспрямованою людиною, безмежно відданою роботі, з почуттям високої власної відповідальності за хворих та за діяльність кафедри нейрохірургії. Її характеризували принциповість та надзвичайна працездатність. Протягом усього життя Ірина Наумівна зберігала палку любов до національної історії і культури, за будь-яких обставин вона залишалась патріотом рідного краю і своєї малої батьківщини.

Для колег та учнів Ірина Наумівна була зразком творчого довголіття, високого професіоналізму, вимогливості як до себе, так і до учнів та колег. У серцях рідних вона назавжди житиме як чуйна, любляча мама і бабуся, мудрий порадник і Берегиня.

Співробітники Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, колектив кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України висловлюють глибоке співчуття рідним, близьким та друзям Бойченко Ірини Наумівни.