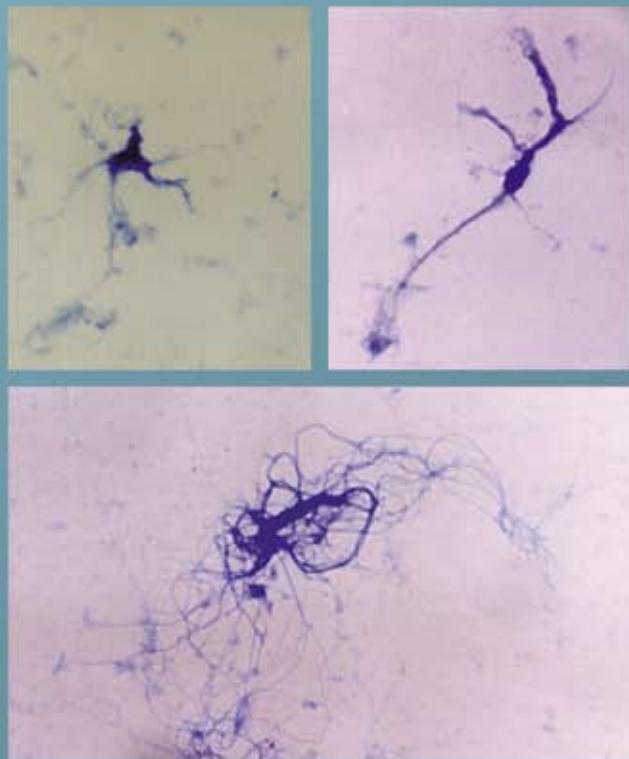




Український нейрохірургічний журнал



№4

2006



Український нейрохірургічний журнал

ISSN 1810-3154

№4 (36) 2006

Ukrainian
Neurosurgical
Journal

Науково-практичний журнал

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №3823 від 18 листопада 1999 року

Рішенням Президії ВАК України від 10.05.2000 р. №1-02/5
журнал віднесений до фахових наукових видань,
в яких можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Зав. редакцією та підготовка до друку
Никифорова А.М.

Літературна редакція
Гатненко С.О.

Засновники та видавці

Академія медичних наук України

Інститут нейрохірургії
ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України
Українська Асоціація Нейрохірургів

Редакційна колегія:
Головний редактор Зозуля Ю.П.
Заст. головного редактора Цимбалюк В.І.

Відповідальний секретар Сапон М.А.
Ліссяний М.І., Орлов Ю.О., Педаченко Є.Г.,
Розуменко В.Д., Шамаєв М.І., Поліщук М.Є.,
Мосійчук М.М., Сінітий В.І.,
Чеботар'єва Л.Л., Лапоногов О.О.

Редакційна рада:

Вербова Л.М. (Київ), Главацький О.Я. (Київ),
Зорін М.О. (Дніпропетровськ), Кардаш А.М. (Донецьк),
Кеворков Г.А. (Київ), Могила В.В. (Сімферополь),
Потапов О.І. (Ів.-Франківськ), Руденко В.А. (Київ),
Смоланка В.І. (Ужгород), Сон А.С. (Одеса),
Ткач А.І. (Київ), Трош Р.М. (Київ),
Усатов С.А. (Луганськ), Цімейко О.А. (Київ),
Чепкій Л.П. (Київ), Черненков В.Г. (Харків),
Шевага В.М. (Львів), Яковенко Л.М. (Київ)

Оригінал-макет журналу затверджений на спільному засіданні
Проблемної комісії "Нейрохірургія",
Правління Української Асоціації Нейрохірургів та Редакційної
колегії "Українського нейрохірургічного журналу"
17.11.2006, протокол №16

Усі права стосовно опублікованих статей належать
видавці.

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

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

Відповідальність за зміст реклами матеріалів несе
рекламодавець.

© Український нейрохірургічний журнал
© Ukrainian Neurosurgical Journal

Перша сторінка обкладинки:

Рисунки к статье Зозули Ю.А., Семеновой В.М., Лисяного Н.И.
и др. "Потенциальные свойства нейроклеток из обонятельной
луковицы человека в условиях культивирования" (с. 84-88)

Зміст

Оглядові статті

Потенциальная эффективность обволакивающих обонятельных глиоцитов в восстановительном лечении поражения спинного мозга и периферических нервов Цымбалюк В.И., Семенова В.М., Яминский Ю.Я., Медведев В.В.	4
---	---

Оригінальні статті

Інтрацраніальні післяопераційні гнійно-запальні ускладнення у нейроонкологічних хворих Главацький О.Я., Коляда О.Л., Данчук С.В.	10
Сравнительный анализ результатов ортопедической краинопластики фронтально-орбитальных костно-оболочечных дефектов с применением различных пластических материалов в условиях лабораторного эксперимента Сипитый В.И., Ганулич Т.В., Бабалян Ю.А., Самойлов В.М.	16
Фенотипическая характеристика клеток внутримозговых опухолей у детей Лисяный Н.И., Орлов Ю.А., Потапова А.И., Лисяный А.Н., Шаверский А.В., Примушкин Л.И.	20
Епідеміологія черепно-мозкової травми, поєднаної з алкогольною інтоксикацією, у м. Львові Шевага В.М., Чміль Л.Р.	27
Ураження лицьового нерва при черепно-мозковій травмі у дітей різного віку та сучасне відновне лікування Кеворков Г.А., Жданова В.М.	31
Лікування артеріо-венозних мальформацій півкуль великого мозку після їх розривів. Строки, методи, результати Яковенко Л.М., Яцик В.А., Літвак-Шевкопляс С.О., Мороз В.В.	35
Динаміка показників ультразвукових та електрофізіологічних досліджень на етапах хірургічного лікування хворих з епілептиформним типом перебігу артеріо-венозних мальформацій головного мозку Векслер В.В., Чеботар'єва Л.Л.	41
Відновна терапія нейроофтальмологічних розладів у хворих, оперованих з приводу аневризми судин головного мозку Жданова В.М., Задоянний Л.В., Скорохода І.І., Егорова К.С., Нуридін Шахін	46
Веноспондилография как контрольно-диагностический метод при выполнении функциональной вертебропластики Слынъко Е.И., Вербов В.В., Троян А.И., Мороз В.В.	51
Трофические нарушения у больных с оружейно-взрывными ранениями позвоночника и спинного мозга Куртєев С.В.	61
Современные аспекты заднего спондилодеза при хирургическом лечении повреждений и заболеваний шейного отдела позвоночника Барыш А.Е.	65
Синдромы нейроваскулярной компрессии образований задней черепной ямки в сочетании с аномалией Киари Федирко В.О.	74
Особенности травматического повреждения локтевого нерва Еникеев М.А.	80
Потенциальные свойства нейроклеток из обонятельной луковицы человека в условиях культивирования Зозуля Ю.А., Семенова В.М., Лисяный Н.И., Любич Л.Д., Высоцкий Н.С., Стайко Л.П., Медведев В.В.	84
Получение нейробластов из клеток стромы костного мозга и их клиническое применение при некоторых заболеваниях нервной системы Яворская В.А., Волошина Н.П., Хвисюк В.В., Гребенюк А.В., Гаврюшин А.Ю., Грецких К.В., Пелехова О.Л., Микулінський Ю.Е., Василовський В.В., Шестопалова Л.Ф., Щегельська Е.А.	89
Матеріали семінару-наради обласних нейрохірургів України	
Сучасні принципи терапії нозокоміальних інфекцій у нейрохірургічній клініці Чепкій Л.П., Гавриш Р.В.	98
Матеріали конференцій	
Обзор материалов Международного симпозиума “Биология клетки в культуре” (17-19 октября 2006 г., г.Санкт-Петербург, Россия) Семенова В.М.	103
Ювілеї	
Анатолію Івановичу Ткачу — 70	107
До 70-річчя від дня народження Анатолія Антоновича Бугрея	108
Вартану Артемьевичу Гюлямерьянцу — 70	109
Українська Асоціація Нейрохірургів поздоровляє	109
Некрологи	
Пам'яті Ади Павлівни Черченко	110
Памяти Татьяны Петровны Верхоглядовой....	111
Умови публікації в “Українському нейрохірургічному журналі”	112

Content

Review Papers

Olfactory ensheathing cells potential effectiveness in spinal cord and peripheral nerves injury recovery treatment <i>Tsybalyuk V.I., Semenova V.M., Yaminsky Yu.Ya., Medvedev V.V.</i>	4
--	---

Original Papers

Intracranial postoperative pyoinflammatory complications in neurooncologic patients <i>Glavatsky A.Ya., Kolyada E.L., Danchuk S.V.</i>	10
Comparative analyses of ossea-meningeal fronto-orbital defects orthotopic cranioplastic results by different plastic materials application in laboratory experiment <i>Sipity V.I., Ganulich T.V., Babalyan Yu.A., Samoylov V.M.</i>	16
Phenotypical marker cells of intrabrain tumor in children <i>Lisyany N.I., Orlov Yu.A., Potapova A.I., Lisyany A.N., Shaversky A.V., Primushko L.I.</i>	20
Epidemiology cranial cerebral trauma with alcoholic intoxication, in Lvov <i>Shevaga V.N., Chmihl L.R.</i>	27
Facial nerve injury in children with head trauma and modern rehabilitation therapy <i>Kevorkov G.A., Zhdanova V.N.</i>	31
Treatment of cerebrum hemispheres arterio-venous malformations after their rupture. Terms, methods, results <i>Yakovenko L.N., Yatsyk V.A., Lytvak-Shevkopias C.O., Moroz V.V.</i>	35
Dynamics of ultrasound and electrophysiological parameters in patients with epileptic clinical type of cerebral AVM before and after surgical treatment <i>Veksler V.V., Chebotaryova L.L.</i>	41
Rehabilitation treatment of neuroophthalmological disorders in patients, operated on the cerebral arterial aneurism <i>Zhdanova V.M., Zadoyanny L.V., Skorokhoda I.I., Egorova K.S., Nuredin Shakhin</i>	46
Venospondylography as control and diagnostic method under the percutaneous vertebroplasty <i>Slynko E.I., Verbov V.V., Trojan A.I., Moroz V.V.</i>	51
Trophic violations in patients with the gun-explosive wounds of spine and spinal cord <i>Kurteev S.V.</i>	61
Modern aspects of posterior fusion for surgical treatment of injuries and disorders of the cervical spine <i>Barysh A.E.</i>	65
Neurovascular compression syndromes of posterior fossa structures in combination with Chiari malformation <i>Fedirko V.O.</i>	74
Features of ulnar nerve traumatic damage <i>Enikeev M.A.</i>	80
Potential properties of neural cells from human olfactory bulb in cultivating conditions <i>Zozulya Yu. A., Semenova V.M., Lisyany N.I., Lyubykh L.D., Vysotsky N.S., Stayno L.P., Medvedev V.V.</i>	84
Receiving of neuroblasts from bone marrow stromal cells and its clinical application in patients with some diseases of nervous system <i>Yavorskaya V.A., Voloshina N.P., Khvysyuk V.V., Grebenyuk A.V., Gavryushin A.Yu., Gretskych K.V., Pelekhova O.L., Mikulinsky Yu.E., Vasilovskiy V.V., Shestopalova L.F., Shchegelskaya E.A.</i>	89
Materials of the seminar-conference regionals neurosurgeons	
Modern principles of therapy of nosocomial infections in a neurosurgical clinic <i>Chepkii L.P., Gavrysh R.V.</i>	98
Materials of the conference	
The review of materials of the International symposium "Biology of cell in a culture" (on October, 17-19, 2006, Saint Petersburg, Russia) <i>Semenova V.M.</i>	103
Anniversary	
Anatoliy Ivanovich Tkach — is 70 years old	107
Anatoliy Antonovich Bugrey — is 70 years old	108
Vartan Artemievich Gyulyameriants — is 70 years old	109
Ukrainian Association of Neurosurgeons congratulates.....	109
Obituary	
Ada Pavlovna Cherchenko.....	110
Tatyana Petrovna Verkhoglyadova.....	111
Instructions for Authors.....	112

Оглядові статті

УДК 611.813.3–018.46(048.8): 616–089.843: 616.832+616.833–001

Потенциальная эффективность обволакивающих обонятельных глиоцитов в восстановительном лечении поражения спинного мозга и периферических нервов

Цымбалюк В.И., Семенова В.М., Яминский Ю.Я., Медведев В.В.

Інститут нейрохірургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН України, г. Київ, Україна

Рассмотрены современные представления о гистобиологических свойствах обонятельных обволакивающих глиоцитов (ООГ) млекопитающих. Учитывая важную роль клеток этого типа в направлении роста нейритов сенсорных нейронов обонятельного эпителия и обеспечении их врастания в ткань обонятельной луковицы, в эксперименте изучены эффективность и перспективы трансплантации ООГ для восстановления проводимости спинного мозга и периферических нервов.

Ключевые слова: обонятельная луковица, обволакивающие обонятельные глиоциты, нейрогенные стволовые клетки, трансплантация клеток, травма спинного мозга.

Совершенствование методов восстановительного лечения повреждения спинного мозга диктует необходимость выбора эффективных источников клеточного материала для трансплантации. Одним из новых подходов в этой области явилась экспериментальная разработка способов применения ООГ обонятельного тракта, который включает две популяции нейрогенных стволовых клеток (НСК) — обонятельной луковицы (ОЛ) и обонятельной зоны назального эпителия.

В настоящее время ОЛ рассматривают как резервуар нейрогенных клеток, которые мигрируют в нее из субентрикулярной зоны боковых желудочек с последующей дифференцировкой в зрелые нейроциты [25, 38]. Предполагают, что размноженные при культивировании нейрогенные клетки ОЛ или ее дифференцированные дофаминергические нейроны могут быть использованы для аутотрансплантации, например, при лечении паркинсонизма.

Не менее перспективным источником получения нейроклеток для заместительной терапии является периферическая часть обонятельного анализатора — обонятельная зона назального эпителия. По современным представлениям, НСК обонятельного эпителия дают начало сенсорным нейронам, поддерживающим клеткам, а также ООГ [2], которые характеризуются тонкими цитоплазматическими отростками, окрывающими аксоны сенсорных нейронов обонятельного эпителия на всем протяжении до врастания в гломерулярный слой ОЛ [28].

Эти своеобразные глиальные клетки, впервые описанные Golgi и Blanes в конце XIX сто-

летия и получившие название “блейнесовской глии” [31], предположительно происходят из обонятельных плакод. Тела ООГ располагаются как в слое эфферентных волокон ОЛ, так и в базальной мембране обонятельного эпителия [9, 22, 31]. ООГ базальной мембранны обонятельного эпителия отличаются более выраженной пролиферативной активностью и миграционной способностью *in vitro* [33].

Учитывая, что нейроногенез в периферических отделах обонятельного анализатора происходит на протяжении всей жизни человека, ООГ, по-видимому, следует рассматривать как единственные клетки ЦНС взрослого человека, обеспечивающие направленный рост молодых аксонов в зону вещества мозга. Эта особенность ООГ послужила основанием для интенсивного изучения их свойств и прогениторного потенциала, а также оценки эффективности их применения в восстановительном лечении повреждения спинного мозга.

Трансплантація ООГ для восстановлення спинного мозга при травматическом повреждении. В настоящее время в эксперименте активно изучается эффективность применения ООГ для восстановления проводимости поврежденных нервных волокон при механической травме спинного мозга и периферических нервов.

A. Ramon-Cueto и соавторы [32] моделировали анатомический разрыв спинного мозга крысы путем удаления сегмента TIX. Участок повреждения окрывали слоем соединительной ткани и вводили ООГ как в образовавшийся дефект, так и в смежную ткань проксимального и дистального участков спинного мозга.

Установлена регенерация аксональных окончаний нейронов в ростральном и каудальном направлениях на расстояние около 1,5 см от соответствующих краев культей спинного мозга с прорастанием нейритов через соединительно-тканную оболочку дефекта.

N. Keyvan-Fouladi и соавторы [15] использовали транспланацию суспензии ООГ в поврежденный участок спинного мозга крыс, у которых через 2 мес после моделирования травмы функциональное восстановление не отмечено. Уже в течение 1 нед после трансплантации ООГ у животных улучшалось функционирование ипсолатеральных по отношению к зоне поражения конечностей. С использованием метода аксонального транспорта молекул биотиндикатора установлено, что поврежденные аксоны кортикоспинального тракта образуют мостики через зону повреждения, прорастают в каудальном направлении на расстояние до 10 мм и заканчиваются разветвлениями в сером веществе спинного мозга. При этом функциональный эффект восстановления наблюдался уже при регенерации 1% аксонов кортикоспинального тракта, что подтверждает значительные компенсаторные возможности нервной системы грызунов [15].

M.I. Chuah и соавторы [7] использовали для трансплантации в зону повреждения спинного мозга крысы после перерезки дорзальных столбов на уровне TVIII-TIX капсулы из пористого полимера, наполненные ООГ. Через 3 нед авторы обнаружили одиночные регенерирующие аксоны, расположенные вблизи капсул. В отличие от этого, при трансплантации ООГ без носителя наблюдали образование коллатеральных разветвлений волокон интактного центрального кортикоспинального тракта в направлении участка введения трансплантата.

По данным M.W. Richter и соавторов [33], ООГ базальной мембранны обонятельного эпителия при трансплантации в зону унилатерального повреждения заднебоковых отделов белого вещества спинного мозга проявляют повышенную способность к миграции, стимуляции аксонального роста и уменьшению размеров зоны ушиба.

J. Lu и соавторы [21] доказали эффективность аллотрансплантации цельных блоков чувствительной зоны назального эпителия крысы при восстановлении анатомического разрыва спинного мозга. Однако не установлено, за счет каких именно клеточных элементов был достигнут положительный эффект. Одним из предположений является возможность дифференцировки прогениторов обонятельного эпителия в ООГ при эксплантации в культуральных условиях или после их трансплантации в зону разрыва спинного мозга [21, 38].

H. Huang и соавторы [13] провели клиническое исследование эффективности трансплантации ООГ в лечении спинальной травмы. Трансплантацию ООГ осуществляли во время оперативных вмешательств, предусматривающих устранение компрессии спинного мозга и стабилизацию позвоночника. Отмечено незначительное улучшение неврологического статуса пациентов всех возрастных групп. По-видимому, определенное значение имела длительность периода между возникновением травмы и трансплантацией ООГ.

По данным J.E. Collazos-Castro и соавторов [8], трансплантация ООГ в эксперименте оказалась неэффективной при травме шейных отделов спинного мозга крысы (ушиб на уровне сегмента CVII) и часто сопровождалась аномальным ростом аксонов с образованием петель. Миграция ООГ за пределы зоны введения или прорастание аксонов через участок ушиба спинного мозга не обнаружены.

V.M. Gomez и соавторы [12] изучили возможность восстановления первичных афферентов задних рогов спинного мозга взрослых крыс после экспериментальной DREZотомии на уровне CIII-TIII путем трансплантации ООГ в зону повреждения. Степень регенерации аксональных окончаний определяли с помощью ретроградного мечения холерным токсином B, а также экспрессии пептида CGRP и пуринорецептора P2X3. Авторы установили, что CGRP- и P2X3-положительные аксоны слабо прорастали через участок повреждения, но исключительно благодаря ООГ. Регенерацию аксонов в толще дорзального рога не наблюдали, однако при культивировании ООГ вместе с нервыми клетками спинальных ганглиев отмечали интенсивный рост нейритов.

Y. Li и соавторы [19] приводят результаты эффективного использования ООГ для восстановления спинного мозга после DREZотомии. Установлено, что ООГ облегчают врастание аксонов в ткань спинного мозга. В то же время, L.M. Ramer и соавторы [29] установили, что трансплантация ООГ из базальной мембранны обонятельного эпителия мыши не потенцирует прорастание аксонов чувствительных нейронов спинномозговых узлов крысы после DREZотомии.

Эти неудачные попытки обусловили необходимость разработки новых подходов к решению проблемы анатомического и функционального восстановления поврежденного спинного мозга путем клеточной трансплантации. Так, для создания условий длительного удерживания суспензии ООГ в месте ее введения в патологический очаг в настоящее время разрабатывают специальные полимерные носители для

клеточных микстов и факторов роста. Предполагают, что эти приемы будут способствовать оптимизации положительного воздействия ООГ на восстановительные процессы в зоне повреждения спинного мозга. Работы в этом направлении в настоящее время активно ведутся. Например, L.N. Novikova и соавторы [24] установили, что биополимерный матриксный препарат, построенный на основе альгинатных гидрогелей — матригель индуцирует массивный спраутинг нейронов спинальных ганглиев *in vitro* в присутствии ООГ и олигодендроцитов.

Эффективным методом восстановления поврежденного спинного мозга считают транспланацию ООГ и олигодендроцитов через 1 нед после травмы на фоне введения метилпреднизолона и интерлейкина-12 в остром периоде травмы [26].

По мнению исследователей, оптимальным для активации аксонального роста в культуре является использование гетерофенотипических культур ООГ, включающих p75-положительные и p75-отрицательные клетки [16].

При этом при транспланации ООГ на модели механической травмы спинного мозга активация астроцитарной глии и синтез хондроитинсульфатов менее выражены, чем введение клеток олигодендроглии [17]. Поэтому K. Fouad и соавторы [10] предлагают вводить в участок повреждения спинного мозга ООГ в комплексе с клетками олигодендроглии и хондроитиназы ABC.

Таким образом, в настоящее время перспективным вариантом клеточной трансплантации при восстановлении проводимости поврежденного спинного мозга считают введение клеточных микстов и сопутствующих трофических факторов в комплексе с искусственными полимерными носителями.

Эффективность трансплантации ООГ на модели травмы периферического нерва. Трансплантация ООГ может оказаться эффективной также при восстановлении целостности периферических нервов. S.Y. Cheng и соавторы [5] после перерезки седалищного нерва сближали и фиксировали его проксимальную и дистальную части. ООГ вводили в пространство между культиами нерва и через 30 и 90 сут изучали его электрическую проводимость. Установлено уменьшение продолжительности латентного периода СМАР, увеличение скорости проведения и амплитуды электрического возбуждения, увеличение количества HRP-положительных клеток латерального ядра переднего рога спинного мозга и нервных волокон на единицу площади поперечного сечения нерва, а также утолщение миелиновых оболочек аксонов до 0,63 мкм.

Y. Li и соавторы [20] использовали ООГ для восстановления целостности зрительного нерва зрелых крыс после моделирования полного внутриорбитального разрыва. Очищенные ООГ трансплантировали в промежуток между сближенными концами нерва. Через 6 мес ретинальные аксоны в сопровождении трансплантированных клеток прорастали в проксимальную культью нерва на 10 мм и заканчивались расширениями, за которыми наблюдали атрофию зрительного нерва с типичным астроглиозом.

Эффективность трансплантации ООГ на модели демиелинизации в спинном мозге.

Участие ООГ в ремиелинизации волокон поврежденного спинного мозга. Трансплантация ООГ эффективна и в лечении демиелинизирующих заболеваний в эксперименте. Так, S.C. Barnett и соавторы [1] показали, что ООГ, изолированные из ОЛ человека, участвуют в ремиелинизации аксонов у крыс после предварительной демиелинизации путем воздействия рентгеновского облучения на фоне введения этидия бромида. На аналогичной модели демиелинизации T. Imaizumi и соавторы [14] установили, что ООГ-зависимая миелинизация аксонов поврежденного мозга обусловливает улучшение показателей аксональной проводимости электрического возбуждения.

C. Radtke и соавторы [27] осуществляли ксеногенную трансплантацию высоко очищенных ООГ в участок демиелинизации спинного мозга африканских зеленых обезьянок. Генетически модифицированные ООГ, которые получали из ОЛ свиньи, характеризовались конституциональной экспрессией гена Н-трансферазы. Через 1 мес после трансплантации у 62,5% животных наблюдали выраженную ремиелинизацию. По данным иммуногистохимического исследования ремиелинизация нервных волокон осуществлялась благодаря ООГ.

Однако роль ООГ в формировании миелина спорна. M. Sasaki и соавторы [34] трансплантировали ООГ, меченные геном белка зеленой флуоресценции, в область перерезки заднего канатика спинного мозга крысы. При изучении распределения меченых клеток в области повреждения через 5 нед после травмы установлено, что ООГ участвуют в миелинизации аксонов, прорастающих с их помощью через зону перерезки.

В противоположность этому, J.G. Boyd и соавторы [4], используя мечение ООГ вектором LacZ и введение их в область ушиба спинного мозга крысы, через 1 нед после моделирования повреждения не наблюдали участия ООГ в миелинизации аксонов. При этом обнаружено участие ООГ в образовании полых структур, окружающих аксоны, которые миелинизиро-

вались за счет аутогенных олигодендроцитов поврежденного спинного мозга. Между внутренней поверхностью меченых ООГ и нейролеммоцитами оставалось свободное пространство и отсутствовали клеточные контакты.

По данным Т. Таками и соавторов [36], наиболее эффективными в отношении ремиелинизации аксонов в зоне ушиба спинного мозга являются клетки олигодендроглии, однако аттракция нейритов в зону повреждения осуществляется благодаря ООГ. В связи с этим предложено использовать трансплантацию клеток олигодендроглии в очаг ушиба, а ООГ — в прилежащие ткани спинного мозга.

Как один из вариантов трактовки полученных фактов, следует привести точку зрения Y. Li и соавторов [18], которые при изучении эффективности трансплантации ООГ после односторонней перерезки кортикоспинального тракта крысы установили, что миелинизация аксонов осуществлялась за счет нейролеммоцитоподобных ООГ, тогда как астроцитоподобные клетки из культуры ООГ формировали общие направляющие тоннели для пучков регенерирующих нейритов. Это заключение согласуется с представлениями о фенотипической разнородности ООГ в условиях культивирования. Однако, J.G. Boyd и соавторы [3] установили, что ООГ, в отличие от клеток олигодендроглии, *in vitro* и *in vivo* экспрессируют актинсвязывающий белок кальпонин. При этом после интраспинальной трансплантации не наблюдали трансформации кальпонинположительных ООГ в так называемые нейролеммоцитоподобные клетки с сохранением присущих им морфологических и нейрохимических свойств.

Механизмы аттракции аксональных конусов роста при участии ООГ. Причины положительного влияния ООГ на регенерирующий аксон не изучены. Предполагают, что ООГ формируют тубулоподобные структуры и благодаря экспрессии адгезинов, секреции факторов роста и белков тканевого матрикса векторизируют перемещение аксональных конусов, что облегчает врастание нейритов в зону повреждения и дистальные к нему участки спинного мозга.

Так, ООГ млекопитающих *in vitro* экспрессируют PSA-NCAM и NCAM, *in vivo* и *in vitro* экспрессируют L1, ламинин и другие белки внеклеточного матрикса, обладающие выраженным нейритогенным действием [6, 11, 30, 31].

ООГ секретируют NGF, BDNF, GDNF и CNTF; экспрессируют кислый и основной FGF, TGF α , IGF-I, IGF-II, PDGF α , PDGF β , нейропептид Y, нексин глиального происхождения, trkB, neurturin, рецепторы GFR α 1 и GFR α 2, но не экспрессируют Ret, без которого сигнальная

трансдукция через эти рецепторы невозможна [4, 23, 32, 37].

Наконец, ООГ *in vivo* экспрессируют галектин-3, который принимает участие во взаимодействии этих клеток с аксонами сенсорных нейронов [35].

Анализ приведенных данных литературы свидетельствует, что ООГ как особый морфофункциональный компонент периферического отдела обонятельного анализатора могут быть эффективно использованы для нейротрансплантации при травматическом повреждении спинного мозга и периферических нервов, а также при демиелинизирующих процессах. Однако, несмотря на накопленный большой экспериментальный материал в данном направлении, многие вопросы методического характера неясны и требуют проведения дальнейших исследований. Необходимо углубленное изучение потенциальных возможностей ООГ, в частности, их пролиферативного и дифференцировочного потенциала в условиях культивирования. Требуют дополнительной разработки методы дифференциального разделения фенотипических вариантов клеток в культурах ООГ с последующим изучением их потенциальных свойств и эффективности использования в качестве клеточного материала для восстановительной терапии при повреждении спинного мозга. Необходима также экспериментальная апробация применения различных видов полимерных носителей для клеточных суспензий ООГ с патоморфологическим изучением реакции окружающего вещества мозга на имплантацию искусственных материалов.

Решение этих вопросов имеет важное практическое значение для разработки и совершенствования рациональных методов использования ООГ в нейротрансплантологии.

Список литературы

1. Barnett S.C., Alexander C.L., Iwashita Y. et al. Identification of a human olfactory ensheathing cell that can effect transplant-mediated remyelination of demyelinated CNS axons // Brain. — 2000. — V.123. — P.1581–1588.
2. Beites C.L., Kawauchi S., Crocker C.E., Calof A.L. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium // Exp. Cell. Res. — 2005. — V.306, N2. — P.309–316.
3. Boyd J.G., Lee J., Skihar V. et al. LacZ-expressing olfactory ensheathing cells do not associate with myelinated axons after implantation into the compressed spinal cord // PNAS. — 2004. — V.101, N7. — P.2162–2166.
4. Boyd J.G., Jahed A., McDonald T.G. et al. Proteomic evaluation reveals that olfactory ensheathing cells but not Schwann cells express calponin // Glia. — 2006. — V.53, N4. — P.434–440.

5. Cheng S.Y., Ruan H.Z., Wu X.G. Olfactory ensheathing cells enhance functional recovery of injured sciatic nerve (abstract) // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. — 2003. — V.17, N1. — P.18–21.
6. Chuah M.I., Au C. Olfactory cells cultures on ensheathing cells monolayers // Chem. Senses. — 1994. — V.19. — P.25–34.
7. Chuah M.I., Choi-Lundberg D., Weston S. et al. Olfactory ensheathing cells promote collateral axonal branching in the injured adult rat spinal cord // Exp. Neurol. — 2004. — V.185, N1. — P.15–25.
8. Collazos-Castro J.E., Muneton-Gomez V.C., Nieto-Sampedro M. Olfactory glia transplantation into cervical spinal cord contusion injuries // J. Neurosurg. Spine. — 2005. — V.3, N4. — P.308–317.
9. Feron F., Mackay-Sim A., Andriau J.L. et al. Stress induces neurogenesis in non-neuronal cell cultures of adult olfactory epithelium // Neuroscience. — 1999. — V.88. — P.571–583.
10. Fouad K., Schnell L., Bunge M.B. et al. Combining Schwann cell bridges and olfactory-ensheathing glia grafts with chondroitinase promotes locomotor recovery after complete transection of the spinal cord // J. Neuroscience. — 2005. — V.25, N5. — P.1169–1178.
11. Franceschini I.A., Barnett S.C. Low-affinity NGF-receptor and E-N-CAM expression define two types of olfactory nerve ensheathing cells that share a common lineage // Dev. Biol. — 1996. — V.173. — P.327–343.
12. Gomez V.M., Averill S., King V. et al. Transplantation of olfactory ensheathing cells fails to promote significant axonal regeneration from dorsal roots into the rat cervical cord // J. Neurocytol. — 2003. — V.32, N1. — P.53–70.
13. Huang H., Chen L., Wang H. et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury // Chin. Med. J. (Engl). — 2003. — V.116, N10. — P.1488–1491.
14. Imaizumi T., Lankford K.L., Waxman S.G. et al. Transplanted olfactory ensheathing cells remyelinate and enhance axonal conduction in the demyelinated dorsal columns of the rat spinal cord // J. Neurosci. — 1998. — V.18, N16. — P.6176–6185.
15. Keyvan-Fouladi N., Raisman G., Li Y. Functional repair of the corticospinal tract by delayed transplantation of olfactory ensheathing cells in adult rats // J. Neurosci. — 2003. — V.23, N28. — P.9428–9434.
16. Kumar R., Hayat S., Felts P. et al. Functional differences and interactions between phenotypic subpopulations of olfactory ensheathing cells in promoting CNS axonal regeneration // Glia. — 2005. — V.50, N1. — P.12–20.
17. Lakatos A., Barnett S.C., Franklin R.J. Olfactory ensheathing cells induce less host astrocyte response and chondroitin sulphate proteoglycan expression than Schwann cells following transplantation into adult CNS white matter // Exp. Neurol. — 2003. — V.184, N1. — P.237–246.
18. Li Y., Field P.M., Raisman G. Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells // Science. — 1997. — V.277. — P.2000–2002.
19. Li Y., Carlstedt T., Berthold C.H., Raisman G. Interaction of transplanted olfactory-ensheathing cells and host astrocytic processes provides a bridge for axons to regenerate across the dorsal root entry zone // Exp. Neurol. — 2004. — V.188, N2. — P.300–308.
20. Li Y., Sauve Y., Li D. et al. Transplanted olfactory ensheathing cells promote regeneration of cut adult rat optic nerve axons // J. Neurosci. — 2003. — V.23, N21. — P.7783–7788.
21. Lu J., Feron F., Mackay-Sim A., Waite P.M.E. Olfactory ensheathing cells promote locomotory recovery after delayed transplantation into transected spinal cord // Brain. — 2002. — V.125, N1. — P.14–21.
22. Lu J., Feron F., Ho S.M. et al. Transplantation of nasal olfactory tissue promotes partial recovery in paraplegic adult rats // Brain Res. — 2001. — V.889. — P.344–357.
23. Mackay-Sim A., Chuah M.I. Neurotrophic factors in the primary olfactory pathway // Prog. Neurobiol. — 2000. — V.62. — P.527–559.
24. Novikova L.N., Mosahebi A., Wiberg M. et al. Alginate hydrogel and matrigel as potential cell carriers for neurotransplantation // J. Biomed. Mater. Res. A. — 2006. — V.77, N2. — P.242–252.
25. Pagano S., Impagnatiello F., Girelli M. et al. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb // Stem Cells. — 2000. — V.18, N4. — P.295–300.
26. Pearse D.D., Marcillo A.E., Oudega M. et al. Transplantation of Schwann cells and olfactory ensheathing glia after spinal cord injury: does pretreatment with methylprednisolone and interleukin-10 enhance recovery? // J. Neurotrauma. — 2004. — V.21, N9. — P.1223–1239.
27. Radtke C., Akiyama Y., Brokaw J. et al. Remyelination of the nonhuman primate spinal cord by transplantation of H-transferase transgenic adult pig olfactory ensheathing cells // FASEB J. — 2004. — V.18, N2. — P.335–337.
28. Raisman G. Olfactory ensheathing cells – another miracle cure for spinal cord injury? // Nat. Rev. Neurosci. — 2001. — V.2, N5. — P.369–374.
29. Ramer L.M., Richter M.W., Roskams A.J. et al. Peripherally-derived olfactory ensheathing cells do not promote primary afferent regeneration following dorsal root injury // Glia. — 2004. — V.47, N.2. — P.189–206.
30. Ramon-Cueto A., Avila J. Olfactory ensheathing glia: properties and function // Brain Res. Bull. — 1998. — V.46. — P.175–187.
31. Ramon-Cueto A., Nieto-Sampedro M. Glial cells from adult rat olfactory bulb: immunocytochemical properties of pure cultures of ensheathing cells // Neuroscience. — 1992. — V.47. — P.213–220.
32. Ramon-Cueto A., Plant G.W., Avila J., Bunge M.B. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants // J. Neurosci. — 1998. — V.18, N10. — P.3803–3815.
33. Richter M.W., Fletcher P.A., Liu J. et al. Lamina propria and olfactory bulb ensheathing cells exhibit differential integration and migration and promote differential axon sprouting in the lesioned

- spinal cord // J. Neurosci. — 2005. — V.25, N46. — P.10700–10711.
34. Sasaki M., Lankford K.L., Zemedkun M., Kocsis J.D. Identified olfactory ensheathing cells transplanted into the transected dorsal funiculus bridge the lesion and form myelin // J. Neurosci. — 2004. — V.24, N39. — P.8485–8493.
35. Storan M.J., Magnaldo T., Biol-N'Garagba M.C. et al. Expression and putative role of lactoseries carbohydrates present on NCAM in the rat primary olfactory pathway // J. Comp. Neurol. — 2004. — V.475, N3. — P.289–302.
36. Takami T., Oudega M., Bates M.L. et al. Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord // J. Neurosci. — 2002. — V.22, N15. — P.6670–6681.
37. Woodhall E., West A.K., Chuah M.I. Cultered olfactory ensheathing cells express nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, glia cell line-derived neurotrophic factor and their receptors // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2001. — V.88. — P.203–213.
38. Zhang X., Klueber K.M., Guo Z. et al. Adult human olfactory neural progenitors cultured in defined medium // Exp. Neurol. — 2004. — V.186, N2. — P.112–123.

Потенційна ефективність огортаючих нюхових глюцитів у відновному лікуванні пошкодження спинного мозку і периферійних нервів

Цимбалюк В.І., Семенова В.М., Ямінський Ю.Я., Медведев В.В.

Розглянуті сучасні уявлення про гістобіологічні властивості огортаючих нюхових глюцитів (ОНГ) ссавців. З огляду на важливу роль клітин цього типу у спрямуванні росту нейритів сенсорних нейронів нюхової епітелію і забезпечення їх вростання в тканину нюхової цибулини, в експерименті вивчені ефективність та перспективи трансплантації ОНГ з метою відновлення провідності спинного мозку і периферійних нервів.

Olfactory ensheathing cells potential effectiveness in spinal cord and peripheral nerves injury recovery treatment

Tsymbalyuk V.I., Semenova V.M., Yaminsky Yu.Ya., Medvedev V.V.

Modern conceptions of mammalian olfactory ensheathing cells (OEC) properties are presented. Taking into consideration an important role of this cell type in ensuring axons of receptor neurons' into olfactory bulb tissue growth, some experimental data on OEC application for transplantation effectiveness and it's perspectives for the aim to restore the spinal cord and peripheral nerves conduction are listed.

Оригінальні статті

УДК 616.831–006–089.168–06

Інtrakраніальні післяопераційні гнійно-запальні ускладнення у нейроонкологічних хворих

Главацький О.Я., Коляда О.Л., Данчук С.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

На підставі аналізу даних літератури та результатів власних спостережень автори висвітлюють проблему післяопераційних гнійно-запальних ускладнень (ГЗУ) у нейроонкологічних хворих, яка не втратила своєї актуальності і ще більшою мірою загострюється внаслідок поширення інфекції нозокоміального походження.

Особливe медико-соціальне значення має інtrakраніальна інфекція, яка об'єднує широкий спектр інфекційних процесів, спричинених, як правило, мікроорганізмами, що колонізують операційну рану і, за певних умов, можуть проникати у стерильні в нормі ділянки порожнини черепа.

Визначені фактори, які впливають на частоту післяопераційних запальних ускладнень в нейрохірургії. Наведені профілактичні заходи щодо виникнення ГЗУ та сучасний підхід до їх лікування.

Ключові слова: *нейроонкологія, гнійно-запальні ускладнення, нозокоміальна інфекція, хірургічна профілактика, антибіотикопрофілактика.*

Вступ. Для виникнення запальних ускладнень у нейроонкологічних хворих є достатньо причин та передумов ще на догоспітальному та доопераційному етапах їх лікування. Ця проблема має своє негативне продовження та значно загострюється як внаслідок операційного стресу, так і причин, пов'язаних не тільки з хірургічною травмою, а й з іншими особливостями госпітального етапу лікування, серед яких важливу роль відіграють ГЗУ, зокрема, спричинені нозокоміальною інфекцією.

Для лікування більшості новоутворень центральної нервової системи (ЦНС) хірургічне втручання сьогодні є основним методом, тому проблема післяопераційних ГЗУ надзвичайно актуальна. Так, при хірургічному лікуванні пухлин півкуль великого мозку частота цих ускладнень посідає друге місце після дислокаційних [9]. За даними різних авторів, зокрема, американських дослідників, тільки з поверхневою інфекцією в ділянці хірургічного втручання пов'язане збільшення тривалості лікування хворого в стаціонарі у середньому на 10 днів і значне збільшення вартості госпітального лікування [13]. При більш значному поширенні інфекції з ураженням оболонок та речовини головного мозку тривалість лікування у стаціонарі та його вартість ще більш зростають. За даними літератури, за наявності нозокоміальних інфекцій, що виникли в ділянці операційної рани, смерть 77% пацієнтів спричинена безпосередньо цими інфекціями, 93% — пов'язана з інфекційним ураженням головного мозку [13].

Частота виникнення ГЗУ інtrakраніальної локалізації — менінгіту, менінгоенцефаліту, вентрикуліту, абсцесу головного мозку, остеоміеліту кісткового клаптя у пацієнтів нейрохірургічного стаціонару після виконання “чистих” планових втручань становить 3–5%, невідкладних — до 10% [8].

Фактори, що впливають на частоту виникнення післяопераційних запальних ускладнень в нейрохірургії, в основному не відрізняються. Проте, у нейроонкологічних хворих вони мають певні особливості, і цей контингент хворих за ризиком виникнення ГЗУ можна порівнювати хіба що з потерпілими з тяжкою ЧМТ чи з хворими за тяжкого перебігу інсульту. Особливого значення набувають імунні розлади, дисфункція природних захисних бар'єрів та висока агресивність мікрофлори, що спричиняє запальні ускладнення.

Фактори, що збільшують ймовірність виникнення післяопераційних ГЗУ у хворих з пухлиною головного мозку, поділяють на 3 основні групи: прогностично несприятливі модифікуючі фактори, пов'язані з самим хворим, пов'язані з оперативним втручанням і з інфекційним збудником.

Мета роботи: проаналізувати фактори, які достовірно впливають на виникнення інtrakраніальних післяопераційних ГЗУ у нейроонкологічних хворих та впровадити в клінічну практику заходи щодо їх профілактики та лікування.

Матеріали і методи дослідження. В основу роботи покладені дані, що ґрунтуються на аналізі спостереження за 147 хворими з гліомами та менінгіомами супратенторіальної локалізації, які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова АМНУ за період з 1992 по 2006 р., післяопераційний період у яких ускладнився тим чи іншим інтрацраніальним ГЗУ. У 43 з них виникло найбільш тяжке інтрацраніальне ускладнення — гнійний менінгоенцефаліт. Всебічний аналіз представлених клінічних спостережень дозволив встановити основні модифікуючі несприятливі чинники або їх поєдання, що зумовлюють або підвищують ризик виникнення інтрацраніальних ГЗУ. На підставі проведених досліджень запропоновані до впровадження в клінічну практику нейроонкологічних відділень лікувально-профілактичні заходи, що дозволяють покращити результати хірургічного лікування хворих нейроонкологічного профілю.

Результати та їх обговорення. За нашими даними, частота виникнення вторинних ГЗУ у пацієнтів нейроонкологічного профілю, насамперед, корелює з тяжкістю захворювання та ступенем порушення свідомості.

Неабияке значення для виникнення ГЗУ мають розлади природної та специфічної імунореактивності. Зміни імунного статусу при онкологічних захворюваннях головного мозку свідчать про імунну дисрегуляцію внаслідок порушення функції нейроімунорегуляторного апарату за безпосереднього впливу пухлини на структури мозку, які беруть участь в регуляції імунної відповіді. Про універсальний характер змін імунограми у хворих з пухлиною головного мозку багато сказано, і це знайшло відображення в дослідженнях, зокрема, проведених в клініці [11, 12]. Про дисбаланс в регуляторній ланці і дисрегуляцію нервової та імунної систем свідчать і дані, представлені на IV з'їзді нейрохірургів Росії. Так, у 91% хворих з гліобластомою значно (вірогідно) знижуються показники фагоцитуючої активності нейтрофільних гранулоцитів — до 18% (в нормі 40–80%) вмісту, протизапальних цитокінів, зокрема, інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, фактору некрозу пухлини- α , γ -інтерферону [1, 3].

Під час профілактики ГЗУ особливу увагу слід приділяти хворим навіть з помірно вираженою гіперглікемією. За нашими даними, ризик виникнення вторинних ГЗУ високий у хворих не тільки з встановленим цукровим діабетом, а й з гіперглікемією, зумовленою застосуванням глюкокортикоїдів, а у деяких хворих — навіть хірургічним стресом та неадекватним анестезіологічним забезпеченням. За даними літератури, у 5–10% таких хворих відзначають погане

загоєння ран внаслідок пригнічення регенеративних властивостей тканин, а при цукровому діабеті ризик інфікування рані підвищується в 5 разів [4, 20]. Ці дані відповідають і результатам наших спостережень.

Інтрацраніальна інфекція посідає особливе місце за частотою та медико-соціальним значенням і об'єднує широкий спектр інфекційних процесів, зумовлених, як правило, мікроорганізмами, що колонізують операційну рану і можуть за певних умов проникати у стерильні у нормі ділянки порожнини черепа.

За даними НІСРАС (Консультивний комітет з контролю внутрішньолькарняних інфекцій США), серед пацієнтів хірургічних стаціонарів інфекції в ділянці хірургічного втручання (ІДХВ) найбільш поширені, їх частота становить 38% від усіх нозокоміальних інфекцій [13]. За глибиною їх розподіляють на інфекції розрізу, які, в свою чергу, ділять на поверхневі, з ураженням тільки шкіри, і глибокі, з ураженням м'яких тканин в місці розрізу; та інфекції органа або порожнини (у нашому спостереженні — це внутрішньочерепний простір і головний мозок). Необхідно умовою виникнення ІДХВ є контамінація мікроорганізмів в ділянці хірургічного втручання. Уникнути мікробного забруднення операційної рані неможливо навіть за ідеального дотримання правил асептики й антисептики. До кінця операції у 80–90% спостережень рані забруднені мікроорганізмами, переважно стафілококами [4]. Слід пам'ятати, що хірургічні втручання, і, відповідно, рані поділяють на чисті, умовно чисті, забруднені й інфіковані. У деяких нейроонкологічних хворих за певних умов та поєдання модифікуючих несприятливих чинників операційну рану можна вважати умовно чистою та контамінованою, що значно підвищує ризик виникнення ГЗУ.

Дані літератури свідчать про збільшення частоти найбільш тяжкого ГЗУ — вторинного гнійного менінгоенцефаліту (ГМЕ). Так, після нейрохірургічних операцій та при назальній ліквореї частота вторинного ГМЕ становить 15% від усіх видів ГМЕ [7]. Слід відзначити, що смертність при первинному ГМЕ збільшилася до 21–34%, залежно від етіологічного збудника, незважаючи на застосування у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) антибіотиків (АБ) різного спектру дії [14].

За нашими даними, нозокоміальна інфекція переважає серед збудників вторинного ГМЕ [6]. Летальність при вторинному ГМЕ досягає 50%. Из 43 пацієнтів з гліальною пухлиною півкуль великого мозку, яка ускладнилась ГМЕ, померли 20 (46,5%). Звертає особливу увагу близькавична форма перебігу ГМЕ у нейроонкологічних хворих: у строки до 1 доби померли 15% хворих,

до 3 діб — ще 10%, тобто, в гострому та підгострому періоді померли 25%.

На підставі даних клініко-мікробіологічних досліджень виділені 2 групи хворих з ГМЕ залежно від строків появи ускладнення після нейрохірургічного втручання: у ранній період (1–5 діб), та пізній — починаючи з 6-ї доби. В ранньому періоді ускладнення виникло у 30% спостережень, в пізньому — у 70%. В ранньому періоді переважали грампозитивні бактерії (у 70% хворих), в пізньому — грамнегативні (у 69%).

Раніше при лікування ГМЕ застосовували тільки парентеральне введення АБ, в тому числі внутрішньоартеріальне. Відсутність точної інформації про здатність до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр для конкретних АБ не дозволяла вірогідно оцінити, чи достатньою є їх концентрація у спинномозковій рідині (СМР) і тканині головного мозку за таких шляхів введення.

Протягом останніх років ми дотримувались принципово іншої концепції при лікуванні ГМЕ, основаної на двох основних заходах: інтратекальному введенні АБ та дренуванні і виведенні гнійної СМР. Як правило, з цією метою встановлювали люмбальний дренаж. При припущеннях про наявність вентрикуліту показане зовнішнє дренування шлуночків. В сучасній літературі наведений перелік АБ, які найчастіше застосовують для інтратекального введення, стандартизовані їх дози. Оскільки етіологічними чинниками, як правило, є нозокоміальні мікроорганізми, для інтратекального введення обирають АБ, ефективні щодо грампозитивних і грамнегативних збудників [20].

За життєвими показаннями для інтратекального введення використовують всі сучасні АБ. Розрахунок дози препарату такий: оскільки об'єм СМР становить 150 мл, що в 30 разів менше об'єму циркулюючої крові, максимальну добову дозу препарату зменшують у 30 разів, а початкову — у 100 разів [19].

Особливо слід відзначити меронем (клас карбапенемових АБ), зареєстрований в Україні з 1998 р. Він добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не спричиняє судорог, проявляє виражений ефект щодо багатьох мікроорганізмів, в тому числі резистентних до інших АБ [7, 18]. Застосування цього препарату дозволило значно покращити результати лікування ГМЕ. Сьогодні це загальноприйнятий препарат для проведення емпіричної антибактеріальної терапії післяопераційного ГМЕ, а також абсцесу головного мозку.

Найбільш проблематичним є забезпечення лікувального ефекту при вентрикуліті, що тривало існує, та локальному менінгоенцефаліті.

Летальність при цьому, за даними різних авторів і за нашим досвідом, досягає 80%. Результат фактично залежить від того, чи вдасться хірургічним шляхом забезпечити дренування вогнища і створити умови для підведення АБ і розчинів антисептиків до місця запалення [19].

Для запобігання виникненню ГЗУ, насамперед, інtrakраніальних, необхідно застосовувати комплекс профілактичних заходів. Профілактика інфекцій у хірургічних хворих основана на чотирьох компонентах: передопераційна підготовка пацієнта, хірургічна техніка, передопераційна антибіотикопрофілактика (АБП), післяопераційний догляд за раною.

Вважаємо, що основою профілактичних заходів повинна бути хірургічна профілактика, а вже на другому плані — АБП, яка у певних категорій хворих має неабияке значення.

Навіть адекватна АБП не може замінити якісного хірургічного втручання та догляду за хворим, які включають сучасну оперативну техніку, адекватну передопераційну підготовку пацієнта та приміщення операційної, кваліфікований догляд за раною після операції, заходи контролю за інфекціями в стаціонарі. Хоча передопераційна підготовка, хірургічна техніка та післяопераційні процедури достатньою мірою стандартизовані, цих правил часто не дотримуються, а при нейроонкологічних захворюваннях вони остаточно не затверджені. Основним принципом, якого слід дотримувати, є відтворення природних захисних бар'єрів, або створення максимальної герметичності на всіх етапах хірургічного втручання під час видалення пухлини головного мозку. Це є ключовою умовою запобігання створення вхідних воріт інфекції та виникнення ГЗУ.

Так, за ятрогенного пошкодження кісток базальних відділів черепа та їх пазух, порушення цілісності твердої оболонки головного мозку (ТОГМ) в цих зонах, особливо при загрозі виникнення ото- та назальної ліквореї необхідне здійснення пластики з досягненням герметичності цього інtrakраніального бар'єру. Так само, при створенні під час операції поренцефалії, якщо не можна її уникнути при видаленні пухлини, обов'язково потрібне її інтраопераційне усунення. Використання раніше пластинчастої гемостатичної губки часто супроводжувалось виникненням ГМЕ, оскільки губка сама є поживним середовищем для мікроорганізмів. У теперішній час успішно використовують з метою пластики новий матеріал ТахоКомб [5]. Крім пластичних, він має гемостатичні та бактерицидні властивості. Великою мірою це стосується й інших сучасних гемостатичних препаратів, які сьогодні обов'язково застосовуються для забезпечення гемостазу. Мова йде, насамперед, про

різновиди Surgicell, який справляє виражений бактерицидний вплив [10]. Ретельний гемостаз в ложі видаленої пухлини та створення герметичності ТОГМ, що досягається шляхом накладення на неї безперервного шва, її обов'язкова пластика за наявності дефектів — необхідні умови для профілактики інтрацраніальних ГЗУ. Останнім часом для пластики широко використовуємо штучну ТОГМ, TaxoComb, медичний клей (за відсутності допустимо використовувати апоневроз чи окістя). Шовний матеріал, як правило, такий, що саморозсмоктується. За умови забезпечення ретельного гемостазу навіть підапоневротичний дренаж після операції, як правило, ми не встановлюємо.

Останнім часом в літературі обговорюється питання про метод тривалого закритого зовнішнього дренування СМР як спосіб лікування і профілактики післяопераційної ліквореї у нейроонкологічних хворих з метою зниження ризику виникнення внутрішньочерепних ГЗУ. Дренаж пропонують встановлювати під час виконання операції, і тільки за таких умов авторам вдалося уникнути утворення лікворної подушки і ГЗУ [2]. Ми не вважаємо це за доцільне, наша позиція полягає в тому, щоб не допустити утворення лікворної подушки, і дренувати лікворні простори тільки за чіткими показаннями.

Застосування сучасних хірургічних технологій під час видалення пухлин не тільки зменшує травматизацію та підвищує радикальність, а завдяки їх фізичним ефектам, будь то лазерний, ультразвуковий, кріогенний або інший вплив, сприяє профілактиці ГЗУ через їх певну бактерицидну дію безпосередньо в ділянці втручання. Мінімізація пошкодження при використанні таких технологій зменшує операційний стрес і подальшу імунодепресію.

АБП при хірургічних втручаннях передбачає передопераційне введення АБ з метою зменшення ризику виникнення післяопераційної ранової інфекції. Її проведення забезпечує виконання двох завдань: запобігання інфекції, спричинених екзогенними мікроорганізмами, а також попередження загострення, рецидивів або генералізації латентної інфекції.

Контамінація мікроорганізмів в кількості 10^5 в 1 г тканини в зоні хірургічного втручання суттєво підвищує ризик виникнення ГЗУ, проте, їх поява можлива і за значно меншої концентрації збудників, якщо в ділянці втручання є чужорідний матеріал, наприклад, шовний. За бальною шкалою Американської Асоціації анестезіологів, при оцінці супутніх захворювань як фактору ризику ризик виникнення післяопераційної ранової інфекції підвищується, якщо стан хворих оцінений більш, ніж у 2 бали [13, 17].

Сучасна концепція АБП базується на наступних принципах: АБП не передбачає повної ерадикації збудників, значне зменшення їх кількості попереджає виникнення ГЗУ; ефективної концентрації АБ в операційній рані необхідно досягти до початку втручання і зберігати до його закінчення; з профілактичною метою АБ вводять внутрішньовенно за 30–45 хв до початку операції, що, як правило, відповідає моменту вводного наркозу. За даними літератури, при занадто ранньому (більше ніж за 2 год до розрізу) або пізньому (через 2–8 год після розрізу) введенні АБ ризик інфікування підвищується у 3–10 разів. Повторне введення АБ пізніше 24 год після операції не підвищує ефективність АБП (в багатьох дослідженнях не вдалося виявити переваги тривалого режиму АБП — 3–5 діб і більше в порівнянні з 24-годинним) [4, 21].

Цефалоспорини III покоління не застосовують з профілактичною метою через небезпеку розвитку стійких штамів, їх резервують для проведення антибактеріальної терапії. Не застосовують також бактеріостатичні antimікробні засоби. Найбільш придатними для АБП в хірургії є цефалоспорини I–II покоління та інгібіторахищені амінопеніциліни (клавуланат, сульбактам).

На вибір конкретного АБ впливає вид оперативного втручання, спектр передбачуваних збудників, і, що особливо важливо, локальні (тобто, даного відділення) дані про резистентність внутрішньолікарняної мікрофлори до АБ. Як правило, необхідності застосування додаткових доз АБ немає. За деяким винятком (наявність дренажів, перебування у ВІТ), введення АБ пізніше ніж через 24 год після операції невиправдане [16].

Для хворих нейроонкологічного профілю використання такої концепції АБП можливе тільки за їх задовільного стану, неускладненого перебігу післяопераційного періоду, створення необхідних умов під час їх перебування у ВІТ.

Висока частота ГЗУ, пов'язана з порушенням природної реактивності за наявності пухлини головного мозку, зумовлює актуальність і необхідність пошуку ефективних методів, насамперед, корекції розладів імунітету, при необхідності, імунотерапії. Необхідно мати на увазі, що ті ж самі АБ мають виражену імуносупресивну дію. Сьогодні розроблені основні принципи ефективної імунокорекції та імунотерапії (корекція порушень гормонального статусу і недостатності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи; метаболічна нейропротекція з використанням антигіпоксантів і антиоксидантів; імунокорекція за допомогою індивідуально підібраних імунопрепаратів, насамперед, імуномодуляторів).

Умовою для призначення імуномодуляторів є клінічні прояви, що свідчить як про виникнення, так і можливість виникнення системної запальної відповіді або вторинних ускладнень при нейроонкопатології, що робить їх засобом і терапії, і профілактики [15, 17]. Перспективним є застосування імуномодуляторів — індукторів синтезу ендогенного інтерферону. З цією метою широко застосовують циклоферон, левамізол, тимоген (тималін) тощо. Нами напрацьований багаторічний позитивний досвід з використання левамізолу, і в подальшому заплановані дослідження з використання інших ефективних імуномодуляторів. Також планується вивчення рівня про- і антизапальних ІЛ та визначення їх ролі в механізмі системної запальної відповіді, особливо при гнійних ГМЕ. Розпочато впровадження в клінічну практику схем АБП у нейроонкологічних хворих з високим ризиком виникнення ГЗУ.

Список літератури

- Акшулаков С., Дюсембеков Е., Шортонбаев А. и др. Оценка основных параметров иммунного статуса у больных с внутримозговыми злокачественными глиомами // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С.140.
- Алимов Р., Алимов Д. Профилактика и лечение послеоперационных гнойных осложнений при интракраниальных вмешательствах методом длительного дренажа // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С.142.
- Бейн Б., Шардаков В., Селюкова М. Иммунологический статус у больного церебральной опухолью перед операцией // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С.148.
- Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. — Х.: Константа, 2004. — С.388–419.
- Главацький О.Я., Лисенко С.М., Кулик О.В., Данчук С.В. ТахоКомб в комплексі хірургічного лікування хворих з пухлинами головного мозку супратенторіальної локалізації // Укр. нейрохірург. журн. — 2006. — №1. — С.124–127.
- Главацький А., Лысенко С., Шамаев М. и др. Структура послеоперационных летальных осложнений при лечении больных с глиомами супратенториальной локализации // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С.158.
- Кононенко В.В. Нові можливості етіотропного лікування гнійних менінгоенцефалітів меропренемом // Сучасні інфекції. — 1999. — №2. — С.117–121.
- Лебедев В.В., Крылов В.В. Профилактика и лечение гнойного менингита // Нейрохирургия. — 1998. — №1. — С.51–57.
- Лисенко С.М. Дислокациі мозку у хворих з глюмами супратенторіальної локалізації та їх значення при хірургічному лікуванні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2005. — 20 с.
- Лисенко С.М., Шевельов М.М. "Surgicell" в профілактиці геморагічних ускладнень після виконання нейроонкологічних операцій // Укр. нейрохірург. журн. — 2005. — №1. — С.16–20.
- Лисяний Н.И. Современные иммунотерапевтические технологии при лечении злокачественных опухолей // Укр. нейрохірург. журн. — 2006. — №1. — С.23–24.
- Лісняний М.І., Примушко Л.І., Лісняний О.М. Дослідження протипухлинної активності деяких імуномодуляторів // Укр. нейрохірург. журн. — 2006. — №1. — С.35–36.
- Манграм А. Дж., Хоран Т.К., Персон М.Л. и др. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства (руководство НІСРАС) // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2003. — Т.5, №1. — С.74–101.
- Мохорт Г.А., Колесников М.М., Глушкевич Т.Г., Жеребко Н.М. Етіологічна структура гнійних бактеріальних менингітів в Україні в 1992–2004 роках // Сімейна медицина. — 2006. — №1. — С.25–26.
- Немировский А. Иммунный статус у больных с синдромом асептического менингита после удаления опухолей головного мозга // Материалы IV съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С.201.
- Руководство по антибиотикотерапии / В.Ф. Саенко, А.П. Мазур, Э.В. Горешникова и др. — К.: Четверта хвиля, 2004. — С.6–42.
- Румянцева С.А., Коваленко А.Л., Шишкина А.А. Иммунокоррекция гнойно-воспалительных осложнений церебрального инсульта. — М.: Мед. книга, 2006. — С.3–19.
- Ткачик И.П. Меропенем — новый карбапенемовый антибиотик для лікування нозокоміальних інфекцій // Сучасні інфекції. — 1999. — №2. — С.122–131.
- Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. — М.: Медицина, 2005. — С.314–316.
- Шапиро А.В. Антибиотики и их применение при гнойно-воспалительных заболеваниях // Лікування та діагностика. — 1999. — №9.
- Velmahos G.C., Toutouzas K.G., Sarkisyan G. et al. Severe trauma is not an excuse for prolonged antibiotic prophylaxis // Arch. Surg. — 2002. — V.137. — P.537–542.

Интрацирнальные послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения у нейроонкологических больных

Главацкий А.Я., Колядя Е.Л., Данчук С.В.

На основании анализа данных литературы и результатов собственных наблюдений авторы освещают проблему послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у нейроонкологических больных, которая не утратила своей актуальности и еще в большей степени обостряется вследствие распространения инфекции нозокомиального происхождения.

Особое медико-социальное значение имеет интрацирнальная инфекция, которая объединяет широкий спектр инфекционных процессов, обусловленных, как правило, микроорганизмами, которые колонизируют операционную рану и могут при определенных условиях проникать в стерильные участки полости черепа.

Определены факторы, влияющие на частоту послеоперационных воспалительных осложнений в нейрохирургии. Приведены профилактические мероприятия для предотвращения гнойно-воспалительных осложнений и современный подход к их лечению.

Коментар

до статті Главацького О.Я. та співавторів "Інтрацраніальні післяопераційні гнійно-запальні ускладнення у нейроонкологічних хворих"

Неважаючи на досягнення останніх років та можливості інфекційного контролю за госпітальними інфекціями, інфекції в зоні хірургічного втручання є однією з основних причин виникнення післяопераційних ускладнень та летальності хірургічних пацієнтів. В цьому аспекті нейроонкологічні хворі належать чи не до найбільш уразливої групи, у якої ризик виникнення гнійно-запальних ускладнень (ГЗУ) досить високий.

Автори цілком слушно зауважують, що для виникнення ГЗУ у нейроонкологічних хворих існує достатньо причин та передумов ще на догоспітальному та доопераційному етапах перебігу захворювання, і ця проблема значною мірою загострюється в післяопераційному періоді.

Поява збудників, резистентних до антимікробних препаратів, збільшення контингенту пацієнтів похилого віку з тяжкими супутніми захворюваннями, значна тривалість операції на глибинних структурах головного мозку у безпосередній близькості до його життєво важливих центрів — це тільки невелика частка факторів, які несприятливо впливають на тяжкість перебігу післяопераційного періоду та появу ГЗУ.

Автори детально розглядають групи факторів, що збільшують імовірність виникнення ГЗУ у хворих з пухлиною головного мозку. Це прогностично несприятливі чинники, пов'язані як з самим хворим, так і специфікою оперативного втручання на мозку і безпосередньо збудником інфекції. Чітке уявлення про фактори ризику виникнення ГЗУ дає можливість розробити та вчасно обрати необхідні заходи щодо їх запобігання та ефективного лікування.

Профілактика інфекцій у хірургічних хворих базується на чотирьох основних компонентах: передопераційна підготовка, хірургічна техніка, періопераційна антибіотикопрофілактика, післяопераційний догляд за раною. Безумовно, ефективність лікування ГЗУ, особливо нозокоміального походження, значною мірою залежить від раціонального вибору антибактеріальних препаратів, який здійснюється за даними мікробіологічних досліджень в динаміці. Проте, на наш погляд, цілком вправдана позиція авторів, що в основі профілактичних заходів повинна бути, насамперед, хірургічна профілактика, на якій автори детально зупиняються в роботі, а вже на другому плані слід розглядати антибіотикопрофілактику, яка має неабияке значення у певних категорій нейроонкологічних хворих.

Заходи з хірургічної профілактики ГЗУ, запропоновані авторами, практично вже впроваджені в клінічну практику і можуть бути рекомендовані для широкого використання. Вони повинні стати стандартом при лікуванні пухлин головного мозку.

Заплановані авторами дослідження з антибіотикопрофілактики ГЗУ викликають великий інтерес і, безумовно, будуть мати велику практичну цінність.

Таким чином, адекватна передопераційна підготовка хвогого з огляду на всі фактори ризику, чітко сплановане хірургічне втручання дозволяють знизити частоту ГЗУ в післяопераційному періоді у нейроонкологічних хворих. Ця публікація є актуальною та своєчасною.

Intracranial postoperative pyoinflammatory complications in neurooncologic patients

Glavatsky A.Ya., Kolyada E.L., Danchuk S.V.

Based on the data analysis and clinical research results the problem of postoperative pyoinflammatory complications at neurosurgical patients that still is very actual and sharps more because of nosocomial infection spread is discussed.

Specific medico-social means the intracranial infection has, that combines a great number of infections, is caused by microorganisms, that form colonies in the operative wound and under some conditions can penetrate into sterile skull areas.

The factors, that influence on postoperative inflammatory complications in neurosurgery, are identified.

The prophylactic measures for pyoinflammatory complications prevention and the modern approach to their treatment are given.

**Л.П.Чепкій, доктор мед. наук, професор,
заслужений кафедрою анестезіології і реаніматології
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця**

УДК 616.715.5–089.843–092.9

Сравнительный анализ результатов ортотопической краинопластики фронтально-орбитальных костно-оболочечных дефектов с применением различных пластических материалов в условиях лабораторного эксперимента

Сипитый В.И., Ганулич Т.В., Бабалян Ю.А., Самойлов В.М.

**Харьковский государственный медицинский университет, кафедра нейрохирургии,
Харьковская областная клиническая больница**

Обобщены результаты экспериментальных исследований состояния имплантатов из титана, протакрила-М, корундовой керамики, с применением формалинизированного гомотрансплантата твердой оболочки головного мозга, а также раневого покрытия "Тахокомб". Изучены особенности процессов, происходящих в тканях вокруг имплантатов.

Ключевые слова: *фронтально-орбитальный дефект, краинопластика, пластика твердой оболочки головного мозга, имплантат.*

Вступление. Посттравматические дефекты костей свода и основания черепа являются одними из часто возникающих последствий черепно-мозговой травмы [3, 9]. Нарушение замкнутой полости, необходимой для нормального функционирования и развития мозга, с прогрессирующими расстройствами гемо- и ликвороциркуляции, обуславливает возникновение многокомпонентного синдрома "трепанированных" дефектов, зачастую резистентного к фармакотерапии [5, 9]. Формирующийся порочный круг патологических процессов значительно ухудшает качество жизни пациента с частичной или полной утратой трудоспособности, при этом проблема костных дефектов черепа из медицинской становится медико-социальной [2, 3, 5].

На современном этапе развития нейрохирургии необходимость осуществления пластики дефектов свода и основания черепа несомненна [3]. Применение различных материалов: формалинизированной гомокости, брефоткани, аутокости, метакрилатов, титана, тантала, виталия, силиконовой резины, корундовой керамики, гидроксиапатита и других, позволило разработать и внедрить в клиническую нейрохирургию многочисленные методики краинопластики [6, 7, 10, 11, 13]. Усовершенствование техники восстановительных вмешательств по поводу дефектов свода и основания черепа способствовали разработка микроинструментов, операционной оптики, появление высокоскоростных боров [1, 8]. Вместе с тем, частота неудовлетворительных результатов хирургического лечения костных дефектов свода черепа, распространяющихся на область передней черепной ямки, достаточно высока и составляет при нагноении 2–4,7%, частичной или полной резорбции биодеградирующих пластических материалов — соответственно 50 и 12,5% [2, 11, 12]. Таким образом,

краинопластика фронтально-орбитальных дефектов является одной из актуальных проблем современной нейрохирургии [4].

Целью исследования являлась оценка эффективности ортотопической краинопластики фронтально-орбитальных костно-оболочечных дефектов с применением различных пластических материалов в условиях лабораторного эксперимента.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты 120 оперативных вмешательств, выполненных у 60 серых кролей-самцов в возрасте от 1 до 2 лет (медиана 16 мес). Масса тела животных от 2 до 3 кг, в среднем — 2200 г.

Животные распределены на 5 групп по 12 в каждой. Операции производили под общей анестезией калипсолом в дозе 10 мг/кг.

Всем животным выполняли двухэтапное вмешательство. Первым этапом во всех группах осуществляли резекционную краинотомию во фронтально-орбитальной области с формированием костного дефекта чешуи лобной кости, крыши орбиты площадью до 4 см² (**рис. 1а, 1б цветной вкладки**). Животным 4-й и 5-й групп дополнительно создавали дефект твердой оболочки головного мозга площадью до 2 см² (**рис. 1в цветной вкладки**).

У всех животных на 7-е сутки в условиях неосложненной операционной раны производили второй этап вмешательства — ортотопическую краинопластику фронтально-орбитального дефекта с использованием различных пластических материалов, что позволяло приблизить лабораторную модель к реальным клиническим условиям.

В 1-й группе для пластики костного дефекта лобно-орбитальной области черепа использовали корундовый имплантат, изготовленный

ООО “Огнеупор” (Харьков) (*рис. 2а цветной вкладки*); во 2-й группе — титановый имплантат “Конмет” (Москва) (*рис. 2б цветной вкладки*); в 3-й группе — быстротвердеющую пластмассу протакрил-М “Свема” (Харьков) (*рис. 2в цветной вкладки*); в 4-й группе — для пластики дефекта твердой оболочки головного мозга применили раневое покрытие “Тахокомб” (Nycomed, Austria) (*рис. 2г цветной вкладки*); костного дефекта — корундовый имплантат “Огнеупор” (Харьков); в 5-й группе — для пластики дефекта твердой оболочки головного мозга использован ее формалинизованный гомотрансплантат, костного дефекта — корундовый имплантат ООО “Огнеупор” (Харьков).

Материал для гистологического исследования (твердую оболочку головного мозга, периорбитальную костную ткань по периметру дефекта, а в 4–5-й группах — и подлежащее костно-оболочечному дефекту вещество головного мозга) забирали после предварительной наркотизации калипсолом (в условиях *in vivo*) на 14, 30-е и 90-е сутки. Это отражало стандартные этапы саногенных реакций, позволяло выявить и оценить течение основных (гнойно-воспалительных, реактивных) патологических процессов. Гистологическое исследование препаратов произведено на кафедре патологической анатомии ХГМУ (проф. А.Ф. Яковцова).

Для стандартизованной оценки состояния имплантата на различных этапах послеоперационного периода применена методика М.Ф. Макаренко (1994) с расчетом абсолютных (в баллах) и относительных (в %) показателей. Это позволило объективизировать особенности течения раневого процесса. Состояние имплантата в зависимости от выраженности воспалительных реакций (по М.Ф. Макаренко, 1994) представлено в *табл. 1*.

Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых групп произ-

Таблица 1. Оценки состояния имплантата (М.Ф. Макаренко, 1994) [9].

Состояние имплантата, баллов	Характеристика
1	Отторжение имплантата
2	Лизис имплантата или признаки воспалительного процесса в прилежащих костях черепа с возникновением остеомиелита
3	Лизис имплантата или признаки воспалительного процесса в прилежащих костях черепа без проявлений остеомиелита
4	Серозит в области операции
5	Местные воспалительные изменения кожи вне зоны операции
6	Отсутствие воспалительных изменений в зоне операции

водилась с использованием непараметрического критерия Пирсона χ^2 ($\chi^2=10,74$, число степеней свободы = 8, вероятность ошибки $p=0,217$).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов качественной и количественной оценки состояния имплантата в исследуемых группах через 14, 30, 90 суток после краинопластики фронтально-орбитального дефекта в условиях эксперимента представлен в *табл. 2*.

Как следует из данных *табл. 2*, через 14 сут после краинопластики (второй этап экспериментального исследования) состояние имплантата было наилучшим во 2-й группе (22 балла, 100%). В ранние сроки (14 сут) высокие показатели отмечены также в 1-й, 4-й и 5-й группах — 22 балла ($91,7\pm5,6\%$), что свидетельствовало о благоприятном течении раневого процесса. Состояние имплантата оценено как наихудшее, с осложненным течением раннего послеоперационного периода у животных 3-й группы — 18 баллов ($75\pm8,8\%$), серозит возник в 25% наблюдений.

Таблица 2. Состояние имплантата у лабораторных животных после пластики костного дефекта любой области с применением различных пластических материалов (на 14-е, 30-е, 90-е сутки).

Группы лабораторных животных	14 сут		30 сут		90 сут	
	Суммарная оценка состояния имплантата (max = 24 балла)	% неосложненного течения послеоперационного периода	Суммарная оценка состояния имплантата (max = 48 баллов)	% неосложненного течения послеоперационного периода	Суммарная оценка состояния имплантата (max = 72 балла)	% неосложненного течения послеоперационного периода
1-я (n=12)	22	$91,7\pm5,6$	46	$95,8\pm2,9$	70	$94,4\pm2,7$
2-я (n=12)	24	100,0	44	$91,7\pm4,0$	68	$92,7\pm1,9$
3-я (n=12)	18	$75,0\pm8,8$	29	$60,4\pm7,1$	53	$73,6\pm5,2$
4-я (n=12)	22	$91,7\pm5,6$	46	$95,8\pm2,9$	70	$94,4\pm2,7$
5-я (n=12)	22	$91,7\pm5,6$	37	$77,1\pm6,1$	61	$84,7\pm4,2$

На 30-е сутки после восстановительного вмешательства количественные и качественные показатели состояния имплантата оставались высокими в 1-й и 4-й группах — 46 баллов ($95,8 \pm 2,9\%$), несколько меньшими они были во 2-й группе — 44 балла ($91,7 \pm 4,0\%$). Низкие показатели вследствие выраженной воспалительной реакции отмечены в 3-й группе — 29 баллов ($60,4 \pm 7,1\%$), в 24,9% наблюдений выявлены инфекционно-воспалительные осложнения в виде краевого остеомиелита и отторжение имплантата. Также осложненное течение раневого процесса и низкие показатели состояния имплантата — 37 баллов ($77,1 \pm 6,1\%$) — отмечены в 5-й группе, у 16,6% животных обнаружены краевой остеомиелит и отторжение имплантата. Единичное наблюдение краевого остеомиелита на 30-е сутки при использовании титановых имплантатов, в связи с нечеткостью клинических симптомов, следует дифференцировать от краевого остеолиза, описанного в литературе при осуществлении металлокерамики [9]. Однако по данным гистологического исследования более вероятен воспалительный процесс.

В отдаленном периоде (90 сут), перед окончанием периода наблюдения за лабораторными животными, наилучшие качественные и количественные показатели состояния имплантата отмечены в 1-й — 70 баллов ($92,7 \pm 1,9\%$), 2-й — 68 баллов ($94,4 \pm 2,7\%$) и 4-й — 70 баллов ($92,7 \pm 1,9\%$) группах. Неблагоприятные результаты отмечены у животных 3-й — 53 балла ($73,6 \pm 5,2\%$) и 5-й групп — 61 балл ($84,7 \pm 4,2\%$).

При гистологическом исследовании в раннем послеоперационном периоде (14-е сутки) наиболее благоприятные взаимоотношения твердой мозговой оболочки и имплантата, периорбитальной ткани и имплантата отмечены в 1-й и 2-й группах, отмечено формирование мягкого грануляционного вала, более выраженного при использовании имплантатов из титана (**рис. 3, 4**). На 30-е сутки наиболее выраженные изменения ткани отмечены у животных 3-й группы, обнаружены значительные гиперпластические изменения в периорбитальной ткани. Поздний период (90 сут) течения раневого процесса характеризовался формированием грубой соединительнотканной капсулы вокруг всех имплантатов, более массивной после применения акрилового, титанового имплантатов, с выраженной рубцово-спаечной реакцией периорбитальной ткани и твердой оболочки головного мозга.

Следует отметить благоприятное сочетание материала для костной пластики — корундовой керамики и для пластики твердой оболочки головного мозга — раневого покрытия “ТахоКомб”, не вызывающего прогрессирующих

тканевых реакций, обеспечивающего соблюдение принципа послойности восстановления анатомо-топографических взаимоотношений в зоне операции.

Выводы

1. Использование корундовой керамики для пластики дефектов черепа фронтально-орбитальной локализации характеризуется высокими качественными и количественными показателями состояния имплантата, отсутствием инфекционно-воспалительных осложнений, что позволяет считать краинопластику фронтально-орбитальных костных дефектов с использованием корундовых имплантатов методом выбора.

2. Применение титана в качестве пластического материала для закрытия фронтально-орбитальных дефектов черепа, несмотря на высокие качественные и количественные показатели состояния имплантата, низкую частоту септических осложнений, характеризовалось выраженными рубцово-спаечными реакциями периорбитальной ткани, твердой оболочки головного мозга.

3. При использовании акриловых имплантатов для закрытия фронтально-орбитальных дефектов черепа отмечены наиболее низкие показатели состояния имплантата в сроки наблюдения до 90 сут, с высокой частотой (до 25%) осложненного течения послеоперационного периода.

4. При сочетанном применении корундовой керамики и раневого покрытия “ТахоКомб” для ортопедической краинопластики фронтально-орбитальных дефектов черепа не наблюдали осложненного течения раневого процесса, ухудшения состояния имплантата.

Список литературы

1. Алексеев С.П., Чебурахин В.Н. Пластика дефектов черепа титановой сеткой // Матеріали III з'їзду нейрохірургів України. — Алушта, 2003. — С.64–65.
2. Артемьев И.Н. Хирургическое лечение обширных дефектов свода черепа, осложненных остеомиелитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2000. — 23 с.
3. Вовк Ю.Н., Андреева И.В. Современные представления о краинопластике // Укр. мед. альманах. — 1999. — Т.2, №3. — С.7–14.
4. Еолчиян С.А., Потапов А.А., Катаев М.Г. и др. Реконструктивная хирургия при краиноорбитальных повреждениях // Матеріали III з'їзду нейрохірургів України. — Алушта, 2003. — С.63.
5. Мельник Н.Ю. Первично-отсроченная краинопластика у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1999. — 24 с.
6. Меренков Д.И., Николаев Н.Н. Пластика дефектов костей свода черепа керамикой на основе гидроксиапатита (Аспекты, выводы, перспективы)

- // III съезд нейрохирургов России. — СПб, 2002.
— С.638.
7. Сипитый В.И., Пятикоп В.А., Посохов Н.Ф. Ортопотическая пластика дефектов костей свода черепа и твердой мозговой оболочки. — Х.: Основа, 1995. — 70 с.
 8. Сипитий В.І., П'ятикоп В., Гунько Б. Ортопотічна краніопластика у дітей // Бюл. Укр. Асоц. нейрохірургів. — 1995. — №1. — С.29.
 9. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы / А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман и др. — М., 2006. — 352 с.
 10. Blair G.A., Fannin T.F., Gordon D.S. Titanium-strip cranioplasty // Br. Med. J. — 1976. — V.16, N2. — P.907–908.
 11. Chen T.M., Wang H.J., Chen S.L., Lin F.H. Reconstruction of post-traumatic frontal-bone depression using hydroxyapatite cement // Ann. Plast. Surg. — 2004. — V.52, N3. — P.303–308.
 12. Cho Y.R., Gosain A.K. Biomaterials in craniofacial reconstruction // Clin. Plast. Surg. — 2004. — V.31, N3. — P.377–385.
 13. Friedman C.D., Costantino P.D., Synderman C.H. et al. Reconstruction of the frontal sinus and frontofacial skeleton with hydroxyapatite cement // Arch. Facial Plast. Surg. — 2000. — V.2, N2. — P.124–129.

**Порівняльний аналіз результатів
ортотопічної краніопластики фронтово-
орбітальних кістково-оболонкових дефектів
з застосуванням різних пластичних
матеріалів в умовах лабораторного
експерименту**

*Сипітий В.І., Гануліч Т.В., Бабалян Ю.А.,
Самойлов В.М.*

Узагальнені результати експериментальних досліджень стану імплантатів з титану, протакрилу-М, корундової кераміки, з застосуванням формалінізованого гомотранспланта твердої оболонки головного мозку, а також ранового покриття “ТахоКомб”. Вивчені особливості процесів, що відбуваються у тканинах навколо імплантатів.

**Comparative analyses of ossea-meningeal
fronto-orbital defects orthotopic cranioplastic
results by different plastic materials
application in laboratory experiment**
*Sipity V.I., Ganulich T.V., Babalyan Yu.A.,
Samoylov V.M.*

The results of titan, protacril-M, corundum ceramics with dura mater application formalinized homotransplants, wound coverage “Tachokomb” implants state experimental researches were summarized. The processes coursed in and around implants tissues features were studied.



Рис. 1. Интраоперационные фотографии краиноэктомии в левой лобно-орбитальной области черепа: а — разрез кожи в левой лобной области; б — костный дефект левой лобно-орбитальной области черепа, видна твердая оболочка головного мозга (непрерывная стрелка), глазного яблока (пунктирная стрелка); в — дефект твердой оболочки головного мозга левой лобно-орбитальной области (непрерывная стрелка), видно вещество головного мозга (пунктирная стрелка).

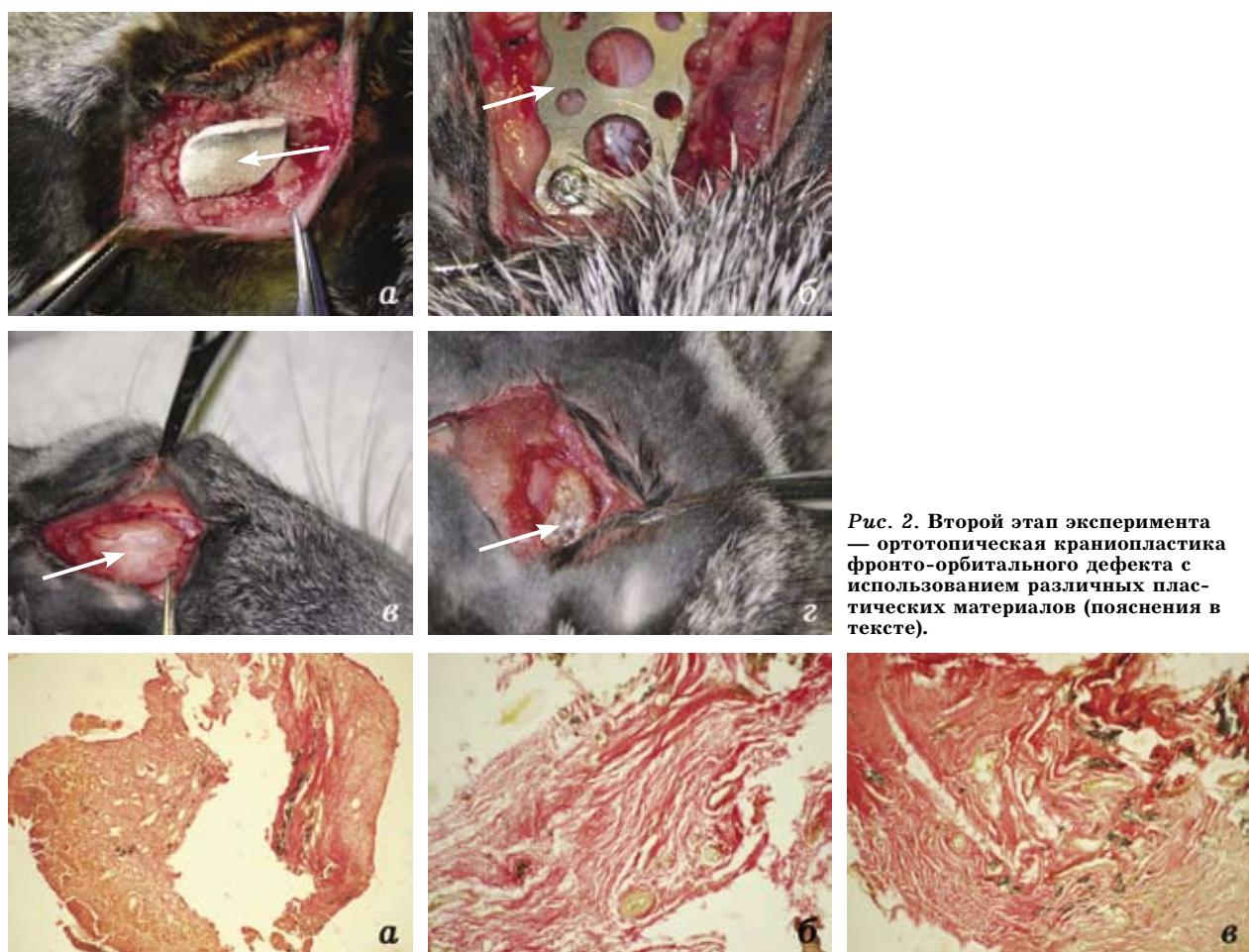


Рис. 2. Второй этап эксперимента — ортотопическая краинопластика фронтально-орбитального дефекта с использованием различных пластических материалов (пояснения в тексте).

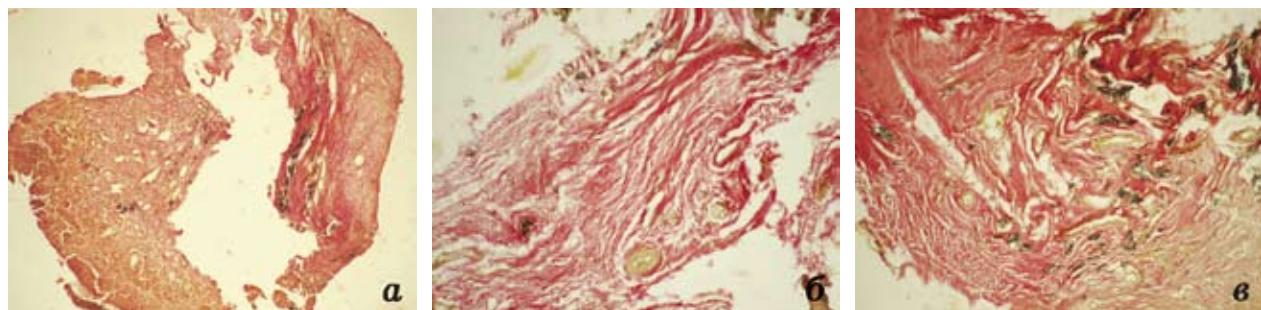


Рис. 3. Микрофото. Периорбитальная волокнистая соединительная ткань (а, б, в) животных 1-й группы: а — на 14-е; б — на 30-е; в — на 90-е сутки после операции. Определяются зрелые фуксинофильные волокна, дифференцированные пикринофильные артериальные сосуды малого диаметра, единичные мелкие скопления лимфо-гистиоцитарных элементов. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. \times 100.

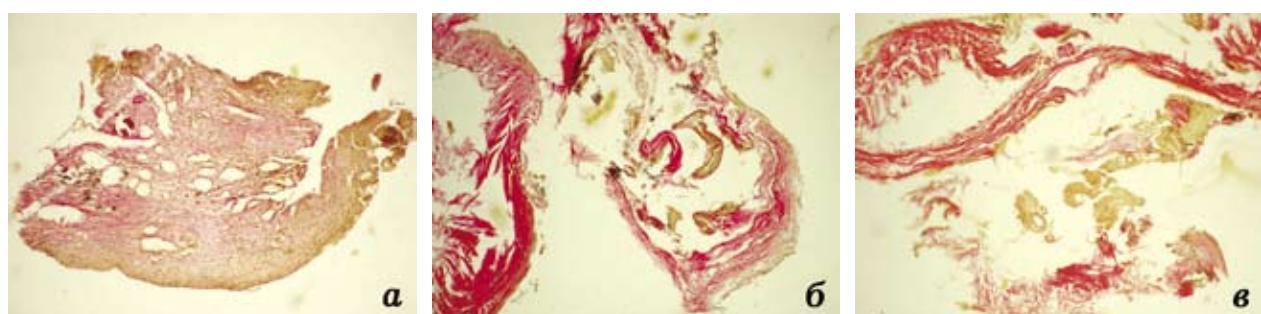


Рис. 4. Микрофото. Твердая оболочка головного мозга (а, б, в) животных 1-й группы: а — через 14 сут после керамопластики — созревающая соединительная ткань с участками грубоволокнистой ткани, богатой тонкостенными расширенными капиллярами; б — через 30 сут, в — через 90 сут после пластики, грубоволокнистая соединительная ткань с мелкими дифференцированными артериями. Окраска пикрофуксином. Ув. \times 100.

УДК 616.831.006:612.438.014

Фенотипическая характеристика клеток внутримозговых опухолей у детей

**Лисянный Н.И., Орлов Ю.А., Потапова А.И., Лисянный А.Н.,
Шаверский А.В., Примушкио Л.И.**

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

На основании изучения экспрессии нейрональных молекул клеточной адгезии (НМКА) на клетках внутримозговых опухолей у детей установлено, что их значительно чаще выявляют на астроцитомах, чем на медуллобластомах.

Рецепторы апоптоза (Fas-рецептор) и активационные рецепторы (CD38, CD25) представлены в равной мере как на астроцитомах, так и на медуллобластомах.

Разная степень экспрессии НМКА на клетках опухолей может быть обусловлена различной способностью к метастазированию и инфильтративному росту: чем меньше НМКА на клетках, тем выше способность опухоли к метастазированию.

Ключевые слова: *молекулы клеточной адгезии, нейрональная молекула адгезии, астроцитомы, медуллобластомы.*

Скорость роста, распространенность, объем и структура той или иной опухоли зависят от ее биологических свойств, в частности, вида генетических нарушений в клетке, особенностей метаболизма и васкуляризации, структуры клеточных мембран, наличия разных рецепторов и поверхностных структур, которые определяют ее фенотипическую характеристику. Важное значение имеет изучение экспрессии различных ростстимулирующих и апоптозиндуцирующих рецепторов и молекул клеточной адгезии (МКА) на различных опухолевых клетках. Среди них НМКА играют важную роль в адгезии, миграции и росте нервных клеток в онтогенезе, а также при опухолевом росте, определяя его инфильтрирующий характер, прилипание к внеклеточному матриксу клеток и способность к метастазированию [3, 4, 6, 7, 11, 14, 17, 19, 21].

Наряду с НМКА, представляется важным исследование и других адгезивных молекул, в частности, CD34 и CD38, экспрессирующихся в основном на стволовых плюрипотентных клетках, эндотелии сосудов и многих прогениторных клетках [12, 16, 23], функцию которых связывают не только с миграцией стволовых клеток, но и пролиферацией и дифференцировкой [13, 16]. Особый интерес к CD43 и CD38 молекулам обусловлен еще и тем, что во внутримозговых опухолях у детей — астроblastомах выявляют до 25% стволовых нервных клеток, экспрессирующих CD133+ молекулу и до 12% — клеток, экспрессирующих CD34+ молекулу, свойственную плюрипотентным стволовым гематогенным клеткам [15]. Это позволяет предположить наличие в опухолях мозга у детей, особенно в медуллобластомах, развивающихся из медуллобластов, большого количества стволовых клеток,

способных дифференцироваться в глиальные и нейрональные клетки или в опухолевые клетки [18, 23].

Так, стволовые полипотентные клетки, выделенные из кожи, мезенхимы или костного мозга и кордовой крови при определенных условиях дифференцируются *in vivo* и *in vitro* в нервные клетки [2, 18, 20, 23, 24]. Наряду с экспрессией МКА, важной фенотипической характеристикой опухолей является наличие активационных и апоптотических рецепторов на опухолевых клетках, а также активность основного онкосупрессорного гена p-53. Из апоптотических рецепторов наиболее глубоко изучен Fas-рецептор апоптоза (CD95), который воспринимает сигнал от иммунных клеток и экспрессируется как на нормальных, так и на опухолевых клетках [1].

Целью работы было изучение распределения некоторых МКА (CD34, CD38), рецепторов апоптоза — Fas-рецептора (CD95), рецептора роста — рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2) — CD25, а также содержание p-53 антигена на клетках медуллобластом, астроцитом и эпендимом у детей.

Материалы и методы исследования. Изучена фенотипическая характеристика клеток внутримозговых опухолей у 63 больных, оперированных в клинике, в основном детского возраста (48 больных в возрасте до 15 лет). Гистологическую идентификацию типа опухоли проводили в соответствии с классификацией опухолей головного мозга [5], у 41 пациента диагностирована медуллобластома, у 16 — астроцитома, у 6 — эпендимома с астроцитарной дифференцировкой.

Материал для фенотипических исследований забирали из ткани опухоли, удаленной во

время операции. Время от взятия материала до начала исследований не превышало 30–40 мин. Клетки из кусочка опухоли, удаленного во время операции и погруженного в стерильный изотонический раствор натрия хлорида, выделяли по классической стандартной методике. Кусочки опухоли отделяли от оболочек, сгустков крови и видимых сосудов, измельчали ножницами в среде 199, затем дезагрегировали препаровальными иглами. Далее клетки фильтровали через 2 слоя стерильной марли и по стандартным методикам определяли их количество и процент жизнеспособных по окрашиванию в 0,1% растворе трипанового синего. В работу брали клеточную взвесь, содержащую не менее 80% жизнеспособных клеток. Затем 50 мкл суспензии клеток в концентрации 1×10^7 в 1 мл смешивали с моноклональными антителами в рабочем разведении в соответствии с рекомендациями фирм-изготовителей антител. Количество окрашенных моноклональными антителами клеток подсчитывали с помощью прибора FACSCalibur (Becton Dickinson).

Экспрессию антигенных структур на клетках опухолей исследовали с помощью моноклональных антител. НМКА изучали с использованием моноклональных антител к CD56, Fas-рецептор апоптоза и рецептор интерлейкина-2 на клетках — антител к CD95 и CD25. Активность гена p-53 определяли по экспрессии протеинового продукта этого гена в клетках медуллобластом с помощью моноклональных антител к антигену p-53. В непораженных тканях уровень этого антигена p-53 невысок, в злокачественных клетках — уровень экспрессии этого белка возрастает [4].

Учитывая, что исследуемые опухоли выявляют в раннем возрасте, а медуллобластома развивается из недифференцированных медуллобластов, определяли экспрессию адгезивных антигенов на этих клетках, характерных для клеток-предшественниц и стволовых клеток. Это антигены CD34 и CD38, которые присутствуют на гемопоэтических и нервных стволовых клетках-предшественницах и участвуют в процессах пролиферации и реакциях межклеточной адгезии [4, 16].

В качестве контроля, для учета примеси во взвеси других клеток, в частности, лимфоцитов использовали антитела CD3, выявляющие Т-клеточный receptor лимфоцитов.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерного пакета программ “Statgraf” с определением ($M+m$) и показателя достоверности P .

Результаты и их обсуждение. При изучении экспрессии МКА на клетках внутримозговых опухолей у детей с помощью

моноклональных антител к определенным МКА выявлены различия количества клеток, экспрессирующих ту или иную адгезивную молекулу. Наиболее активно экспрессируются на клетках как медуллобластом, так и астроцитом и эпендимоастроцитом НМКА (CD56), которые представлены на каждой 3–4-й клетке опухолей. Так, астроцитомы у детей содержат до 35% клеток, экспрессирующих CD56 молекулу — (34,78±3,52)%, тогда как среди клеток эпендимом выявляют несколько меньше CD56+ клеток — (27,5±6,5)%. Наименьшее количество CD56+ клеток содержится в медуллобластомах — всего (23,9±1,9)%, количество их достоверно ниже, чем в астроцитомах.

В исследованиях установлено, что астроцитомы и эпендимомы содержат значительно больше клеток, экспрессирующих НМКА, ответственных за адгезию клеток между собой и на внеклеточном матриксе. Учитывая, что только медуллобластома, в отличие от астроцитом и эпендимом, обладает способностью к метастазированию как в пределах мозга, так и по кровеносному руслу, можно предположить, что это обусловлено отсутствием или малым количеством клеток, экспрессирующих эту высокоактивную молекулу, и наоборот, большое количество CD56+ клеток препятствует метастазированию, отрыву и миграции опухолевых клеток из основной зоны роста.

Важным обстоятельством для оценки экспрессии МКА на различных клетках организма является учет, а точнее, исключение других клеток, которые могут нести на своей поверхности НМКА, в частности, лимфоцитов гематогенного или паренхиматозного происхождения, которые могут попадать во взвесь клеток опухоли при их выделении. В связи с этим, чтобы уточнить степень примеси лимфоцитов во взвеси опухолевых клеток, определяли содержание клеток, несущих лимфоцитарно-Т-клеточный receptor (CD3), во взвеси свежевыделенных клеток. Результаты этого исследования (*табл. 1*) свидетельствуют, что Т-лимфоцитов было не более 5–8% всех клеток, что подтверждает присутствие во взвеси опухолевых клеток незначительной части других клеток, количество которых не зависело от вида опухоли.

Поскольку опухоли мозга образуются в раннем детском возрасте, представлялось важным исследовать в этих опухолях наличие фенотипических маркеров, характерных для стволовых эмбриональных клеток, в частности, молекул CD34 и CD38, которые экспрессируются на эмбриональных стволовых плuriпотентных клетках и их последующих популяциях.

При исследовании содержания клеток, экспрессирующих молекулу CD34, установлено, что

Таблица 1. Содержание клеток с различными маркерами на внутримозговых опухолях, экспрессирующих МКА

Гистологический вариант опухоли	Возраст больных, лет	Количество клеток с различными маркерами, % от общего количества клеток опухолевой взвеси			
		CD34	CD38	CD56	CD3
Медуллобластома (n=41)	8,37±1,6	4,25±0,8	14,8±1,5	23,9*±1,9	6,3±1,2
Астроцитома (n=13)	9,15±1,8	9,78±3,6	14,26±3,69	34,78±3,52	7,5±1,7
Эпендимома (n=6)	5,08±2,5	9,19±7,7	19,4±7,6	27,5±6,6	5,42±4,2

Примечание. * — Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у детей с астроцитомой ($P<0,05$).

в астроцитомах и эпендимомах таких клеток было до 10%, тогда как в медуллобластомах — в 2 раза меньше (всего 5%), вместо ожидаемого большего числа клеток, экспрессирующих эту молекулу, так как нейробласт стоит ближе к стволовой клетке, чем другие клетки. В то же время молекулу CD38, представляющую собой мембранный гликопротеин II типа и экспрессированную на активированных Т- и В-лимфоцитах, выявляли в целом в 2 раза чаще, чем молекулу CD34, и она содержалась на 15–20% опухолевых клеток.

Следовательно, если молекула CD38 экспрессирована примерно на одинаковой части опухолевых клеток, независимо от гистологической структуры опухоли (медуллобластома, астроцитома или эпендимома) это, по-видимому, отражает процесс пролиферации или активации опухолевых клеток, так как эта молекула характеризует активацию клеток. Таких клеток, экспрессирующих CD38, примерно одинаковое количество в этих гистологических вариантах опухолей, что свидетельствует о примерно одинаковом количестве активированных опухолевых клеток в этих опухолях.

Второй особенностью распределения молекул CD34 и CD38 на клетках исследованных опухолей было то, что молекул CD34 выявляли меньше (в среднем от 4 до 10%), следовательно, в этих опухолях только незначительная часть клеток сохранила признак эмбриональных стволовых клеток, а большинство опухолевых клеток лишены этого маркера, поскольку при прогрессировании они утратили этот антиген. Но с другой стороны, возникает вопрос, какова роль этих 5–10% клеток в опухоли, не являются ли они источником роста опухоли? Этот антиген, кроме стволовых клеток, экспрессируется на эндотелиальных клетках, нейронах, клетках стромы [4], что свидетельствует о его важной роли в адгезии и межклеточном взаимодействии. По-видимому, дальнейшие исследования в этой области позволят уточнить значение этой молекулы в образовании опухолей у детей, так как известна его роль в возникновении острого лейкоза. Учитывая, что в наших исследованиях среди опухолевых клеток была примесь 5–8%

лимфоцитов, нельзя исключить, что часть этих МКА, а именно CD34 и CD38, экспрессированные именно на этих клетках, не имеют прямого отношения к опухолям мозга, а являются случайной примесью. Но если даже вычесть из общего количества клеток, положительных по МКА, CD3+ клетки, остается еще значительная часть клеток, экспрессирующих эти антигены.

Сопоставляя результаты исследований 3 МКА (CD56, CD34, CD38), можно сделать заключение, что в астроцитомах и эпендимомах они представлены наиболее часто, тогда как для медуллобластом характерно более низкое содержание этих клеток. Кроме того, установлены различия между содержанием этих МКА даже в типичных астроцитомах и эпендимомах: в астроцитомах в большем количестве клеток содержится молекула CD56, а в эпендимомах — CD38, при равном количестве CD34. Учитывая, что имеются различия в экспрессии МКА на клетках опухоли, можно предположить, что это имеет отношение и к клиническим проявлениям опухолевого процесса, и к темпам и направленности роста опухоли, что требует проведения дополнительных исследований.

В связи с различной экспрессией клетками опухолей МКА представляется важным и интересным изучить наличие активационных и апоптотических рецепторов в этих опухолях. В качестве апоптозиндуцирующих мембранных рецепторов была избрана молекула Fas-рецептора (CD95), представленная на многих клетках организма, в т.ч. на опухолях [1] и через которую иммунокомпетентные клетки организма способны передавать сигнал к апоптозу. В качестве активирующей и стимулирующей пролиферацию структуры избран рецептор ИЛ-2 — молекула CD25, которая представлена на Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, моноцитах, эндотелиальных клетках и способна передавать сигнал к активации и пролиферации этих клеток [4]. При изучении количества клеток опухолей, содержащих эти два разнодействующих рецептора, установлено, что рецептор апоптоза экспрессируется примерно одинаково — на 18–22% опухолевых клеток, независимо от гистологической структуры опухоли (**табл. 2**).

Таблица 2. Содержание клеток, экспрессирующих опухолевые, апоптотические, пролиферативные маркеры внутримозговых опухолей у детей

Гистологический вариант опухоли	Возраст больных, лет	Количество клеток с различными маркерами, % от общего количества клеток опухолевой взвеси		
		CD95	CD25	CD53
Медуллобластома (n=41)	8,37±1,6	18,5±2,4	14,3±2,4	13,6±1,3*
Астроцитома (n=13)	9,15±1,8	22,4±7,5	14,2±1,9	27,06±6,8
Эпендимома (n=6)	5,08±2,5	17,2±7,8	16,18±5,5	12,8±7,1

Примечание. * — Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у детей с астроцитомой ($P<0,05$).

В медуллобластомах и эпендимомах несколько снижено содержание клеток (17–18%), экспрессирующих этот рецептор, по сравнению с таким в астроцитомах (22%). Аналогичная ситуация отмечена при исследовании экспрессии CD25 рецептора клетками этих опухолей — в среднем до 14–17% клеток содержат рецептор для ИЛ-2. Полученные результаты дают основание утверждать, что только около 20% клеток как астроцитом, так и медуллобластом экспрессируют рецептор апоптоза и, вероятно, способны посредством этого рецептора подвергаться апоптозу. Основная часть опухолевых клеток (около 80%) не имеют этого рецептора и, следовательно, их апоптотическая гибель посредством взаимодействия с этим рецептором невозможна, т.е. эти опухоли устойчивы к индукции апоптоза через Fas-рецепторный путь. Нужно отметить, что в данном случае речь идет лишь об одном из десяти путей или более индукции апоптоза. Но все же важно то, что около 20% клеток опухолей имеют этот рецептор апоптоза и, следовательно, посредством этого механизма можно достичь уменьшения количества опухолевых клеток примерно на 20%. Можно также предполагать, что, экспрессировав этот рецептор, опухолевые клетки вошли в процесс физиологического апоптоза, и этот процесс относительно больше выражен в астроцитомах, чем в медуллобластомах и эпендимомах, что в целом согласуется с данными морфологических и иммуногистохимических исследований, в которых выявлено больше изменений в астроцитомах, чем в эпендимомах и медуллобластомах.

Низкая (до 15%) экспрессия ростстимулирующего рецептора ИЛ-2 (CD25) на клетках опухоли указывает, что эти опухоли получают активационные сигналы в основном за счет других экзо- и эндогенных стимуляторов пролиферации, таких как инсулиноподобный, фибробластный и другие рецепторы роста. Низкая экспрессия этого рецептора на опухолях, особенно астроцитомах и медуллобластомах, свидетельствует, что эти опухоли нечувствительны к действию ИЛ-2, который рекомендуют в

качестве иммунотерапевтического средства для активации противоопухолевого иммунитета, и применение которого ограничено опасностью стимуляции роста опухоли. В проведенных исследованиях как раз и показано, что только до 15% клеток содержат этот рецептор, поэтому риск стимуляции роста опухоли при применении в качестве иммунотерапевтического препарата ИЛ-2 незначителен. На вопрос, способен ли ИЛ-2 прямо стимулировать рост и пролиферацию опухолевых клеток, можно ответить лишь после проведения соответствующих дополнительных исследований в культуре опухолевых клеток *in vitro*. Важное значение в онкологии, в т.ч. нейроонкологии, имеют онкогены и гены-супрессоры, среди них на первом месте ген p-53, мутацию которого выявляют в большинстве опухолей человека, а белок гена p-53 обнаруживают в различных опухолях иммуногистохимическими методами с помощью моноклональных антител. При исследовании с помощью этих моноклональных антител методом проточной цитофлуориметрии в медуллобластомах и эпендимомах отмечено до 13% клеток, экспрессирующих этот белок, в то время, как в астроцитомах было 27% клеток, содержащих этот антиген. Установлены достоверные различия содержания опухолевых клеток, экспрессирующих p-53 белок, в астроцитомах и медуллобластомах. В то же время, несмотря на двукратное различие содержания этих клеток в эпендимомах и астроцитомах, учитывая малое число исследований эпендимом, эти различия нельзя считать достоверными.

Следовательно, в астроцитомах в значительно большем количестве клеток выявляют повышенное содержание p-53, чем в медуллобластомах, что свидетельствует о большем значении нарушений этого гена при этих опухолях, что, в общем, соответствует данным литературы, указывающим на более частые нарушения функции гена p-53 в глиальных опухолях, чем в медуллобластомах или эпендимомах [25].

Суммируя результаты проведенных исследований, можно сказать, что на наиболее распространенных у детей внутримозговых

опухолях — медуллобластомах и астроцитомах — достаточно широко представлены МКА, особенно НМКА CD56, которую выявляют в 20–28% наблюдений, что согласуется с данными имmunогистохимических исследований, указывающих на экспрессию этих молекул на клетках [19, 21, 22]. Количественная характеристика этих молекул на клетках опухоли позволяет глубже проанализировать, а возможно и прогнозировать течение опухолевого процесса. Различия, установленные не только между медуллобластомами и астроцитомами, но и эпендимомами и астроцитомами, могут быть использованы в качестве лабораторных критериев оценки этих опухолей. Так, медуллобластомы характеризуются меньшим содержанием клеток, экспрессирующих молекулы всех исследованных МКА, чем астроцитомы или эпендимомы. В то же время, активированные и апоптотические рецепторы экспрессированы практически на одинаковом количестве клеток, что позволяет думать, что в этих опухолях исследованные рецепторы функционально не связаны с Fas-рецептором и рецептором ИЛ-2.

При исследовании количества клеток, экспрессирующих протеин p-53, показано, что в астроцитомах достоверно больше (практически в 2 раза), клеток, характеризующихся гиперпродукцией протеина p-53, чем в медуллобластомах, что соответствует результатам иммуногистохимических исследований [25].

Меньшее содержание МКА в медуллобластомах можно рассматривать как критерий склонности опухоли к миграции и метастазированию, на что указывают данные литературы. Кроме того, низкое содержание в медуллобластомах клеток, экспрессирующих маркер стволовых клеток (молекулу CD34), свидетельствует, что, несмотря на происхождение медуллобластом из нейробластов, доля клеток опухоли, которые можно отнести к ранним потомкам стволовых клеток, незначительна (в среднем 5%), тогда как в астроцитомах и эпендимомах их несколько больше — до 8–10%. Выявление клеток, экспрессирующих этот маркер, в опухолях различной гистологической структуры, позволяет думать о присутствии в этих опухолях небольшой популяции постстволовых клеток, которые, вероятно, и определяют в дальнейшем прогрессирование опухоли при наличии соответствующих условий и сигналов, а различия количества клеток, содержащих этот маркер, требует дополнительных исследований по выделению и идентификации клеток, экспрессирующих эту молекулу. Наличие в астроцитарных опухолях у детей опухолевых клеток, экспрессирующих молекулу CD34, показано ранее [15], их содержание в опухолях составляло до 12%. Не исключено, что

наличие в опухолях CD34+ стволовых клеток может быть связано не со злокачественной трансформацией клеток, а с эндотелием сосудов опухоли. Это подтверждают экспериментальные работы, в которых показано, что при введении костномозговых стволовых CD34+ клеток взрослых животных в мозг других животных они накапливались в эндотелии сосудов, врастаящих в имплантированную опухоль, и трансформировались в эндотелиальные клетки, сохраняя экспрессию молекулы CD34. В сосудах и паренхиме непораженного мозга по данным иммуногистохимических исследований их не выявляли [23].

Во многих исследованиях последних лет показано, что стволовые прекурсоры, выделенные из различных тканей взрослого организма (кожи, глаза, легкого, кордовой крови), способны экспрессировать как гемопотентные (CD34+, CD45+), так и нейрональные (CD133+, кислый глиальный протеин, бетатубулин) маркеры и трансформироваться в различные клетки — хондроциты, эндотелий, адипоциты, астроциты [9, 10, 12, 18]. Эмбриональные клетки печени трансформируются в клетки, содержащие маркеры нервных клеток и гематогенных клеток [13]. Нейрональный путь дифференцировки плuriпотентных стволовых CD34+ клеток происходит при культивировании их с астроцитомами [18] или добавлении специальных нейрональных факторов [10] и даже при введении их в мозг [12, 23]. В свою очередь, нейральные стволовые клетки эмбрионов и взрослых особей способны трансформироваться в плuriпотентные гемопоэтические клетки [8]. Следовательно, обнаружение в опухолях у детей клеток с маркерами плuriпотентных стволовых клеток (CD34+) не является неожиданным, локализацию этих клеток, их роль в онкогенезе еще предстоит изучить.

Следующим интересным фактом является установление различий в экспрессии продуктов гена p-53. Показано, что лишь в астроцитомах имеется наибольшее количество опухолевых клеток, экспрессирующих белок p-53, а в эпендимомах и медуллобластомах — их значительно меньше. Это позволяет предположить, что в медуллобластомах, возможно и эпендимомах, прогрессирование опухолевого процесса происходит по другим механизмам, с незначительными нарушениями или без нарушений в онкогенезе p-53, тогда как в астроцитомах практически в 33% клеток выявляют мутацию и гиперэкспрессию гена p-53, что свидетельствует об участии мутаций этого онкогена-супрессора в индукции и росте астроцитом.

Изучение фенотипической характеристики медуллобластом и астроцитом позволило

выявить, во-первых, различное количество в этих опухолях клеток, близких к стволовым, или их прогениторов, из которых могут образовываться опухоли, во-вторых, у этих опухолей по-разному экспрессирован ген p-53, а также представлены МКА, что, по-видимому, каким-то образом связано с развитием и характером роста, а также клиническими проявлениями.

Таким образом, медуллобластомы, астроцитомы и эпендимомы имеют различную фенотипическую характеристику как по экспрессии МКА, наличию в опухолях клеток с маркерами плюрипотентных стволовых клеток, так и по экспрессии гена p-53. Полученные данные представляют интерес для сопоставления с тяжестью клинического течения, характером роста и другими биологическими свойствами указанных опухолей.

Выводы

1. НМКА наиболее часто выявляют на клетках астроцитом, наименее — на клетках медуллобластом.

2. В астроцитомах и эпендимомах больше, чем в медуллобластомах, содержится клеток, имеющих маркеры плюрипотентных стволовых клеток, так называемые CD34 положительные клетки.

3. Рецептор апоптоза Fas-рецептор экспрессирован примерно одинаково, на всех трех типах опухолей его выявляют на 18–25% клеток.

4. В клетках астроцитом в 2 раза больше, чем в клетках медуллобластом и эпендимом, выявляют повышение активности онкогена p-53.

5. Выявленные фенотипические особенности опухолей различного генеза дополняют представления о биологических свойствах этих опухолей.

Список литературы

1. Барышников А.Ю., Шишкун Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. — М.: Медицина, 2002. — 320 с.
2. Березин В.А. Характеристика мембранных нейроспецифических белков // Нейрохимия. — 1984. — Т.3, №1. — С.57–70.
3. Березин В.А. Молекулы клеточной адгезии нервной ткани // Успехи соврем. биологии. — 1986. — Т.101, №1. — С.54–68.
4. Глузман Д.Ф. Классификация антигенов лейкоцитов человека (Система CD). — К., 2003. — 39 с.
5. Зозуля Ю.А., Верхоглядова Т.П., Шамаев М.И., Малышева Т.А. Гистологические принципы классификации опухолей нервной системы и ее клиническое значение // Укр. нейрохирург. журн. — 2001. — №1. — С.32–41.
6. Шепелева И.И., Чехонин В.П. Нейрональные молекулы клеточной адгезии // Журн. неврологии и психиатрии. — 1996. — №5. — С.113–118.
7. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // Арх. патологии. — 1997. — №6. — С.3–9.
8. Almedia Kozado G. Crapnell J. In vivo hematopoietic potential of human neural stem cells // Br. J. Haematol. — 2005. — V.130. — P.276–283.
9. Bellichi M., Pisati F., Lopa K. et al. Human skin-derived stem cells migrate throughout forebrain and differentiate into astrocytes after injection into adult mouse brain // J. Neurosci. Res. — 2004. — V.77. — P.475–486.
10. Buranski I., Surge M., Stachowiak E. et al. Neural stem-like cell line derived from a nonhematopoietic population of human umbilical cord blood // Stem Cells Dev. — 2006. — V.15. — P.391–406.
11. Edelman J.M. Expression of cell adhesion molecules during embryogenesis and regeneration // Exp. Cell. Res. — 1984. — V.161, N1. — P.1–16.
12. Goelsby J. Hematopoietic progenitors express neural genes // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2003. — V.100, N2. — P.926–931.
13. Hao U., Zhoo J., Thomas R. et al. Lethal human hematopoietic stem cells can differentiate sequentially into neural stem cells and then astrocytes in vitro // J. Hematother. Stem Cell Res. — 2003. — V.12. — P.23–32.
14. Huang C.X., Hu S.K., Chen B. Expression of the neural cell adhesion molecule in human astrocytomas // Human Like De Xue Bao. — 2001. — N6. — P.523–545.
15. Huhn J., Jung J., Cheshier S. et al. Identification of phenotypic neural stem cells in a pediatric astroblastoma // J. Neurosurg. — 2005. — V.103. — P.446–450.
16. Lin J., Finger E., Gutierrez-Kamos J. et al. Expression of CD-34 in endothelial cells, hematopoietic progenitors and nervous cells in fetal and adult mouse tissues // Eur. J. Immunol. — 1995. — V.25. — P.1508–1516.
17. Parker H., Pilkington G.J. Morphological immunocytochemical and flow cytometric in vitro, characterization of a surface adherent medulloblastoma // Canc. Res. — 2005. — V.6. — P.3833–3863.
18. Reali C., Cintu F., Pillai K. et al. Differentiation of human adult CD-34+ stem cells into cells with a neural phenotype: role of astrocytes // Exp. Neurol. — 2006. — V.197. — P.399–406.
19. Suzuki M., Nakayama J. Polysialic acid facilitates tumor invasion by glioma cell // Glicobiology. — 2005. — V.9. — P.887–894.
20. Tan L., Tang T., Zhang O. Characterization and neural differentiation of fetal lung mesenchymal stem cells // Cell Transpl. — 2005. — V.14, N5. — P.311–321.
21. Tews D. Adhesive and invasive features in gliomas // Pathol. Res. Pract. — 2000. — V.196, N10. — P.701–711.
22. Tews D., Nessen A. Expression of adhesion factors and desmosome proteins in primary and secondary glioblastomas and their precursor tumors // Invas. Metastasis. — 1998–1999. — N5–6. — P.271–284.
23. Udanui V.M., Santarelli I., Yung Y.C. et al. Hematopoietic stem cells give rise to perivascular

- endothelial-like cells during brain tumor angiogenesis // Stem. Cell Dev. — 2005. — V.14. — P.478–486.
24. Yushida S., Shimmura S. Isolation of multipotent neural crest-derived stem cell from the adult mouse cornea // Stem Cell. — 2006. — V.3. — P.206–213.
25. Zin W., Xu X., Yang T. Hua F. P-53 mutation, EGFR gene amplification and loss of heterozygosity on chromosome 10,17 p in human glioma // Clin. Med. J. — 2000. — V.113, N7. — P.662–666.

Фенотипова характеристика клітин внутрішньомозкових пухлин у дітей

*Лісяній М.І., Орлов Ю.О., Потапова А.Г.,
Лісяній О.М., Шаверський О.В., Примушко Л.І.*

На підставі вивчення експресії нейрональних молекул клітинної адгезії (НМКА) на клітинах внутрішньомозкових пухлин у дітей встановлено, що НМКА значно частіше виявляють на астроцитомах, ніж на медулобластомах.

Комментарий

к статье Лисяного Н.И. и соавторов “Фенотипическая характеристика клеток внутримозговых опухолей у детей”

Статья посвящена важному вопросу экспрессии функционально важных структур на поверхности внутримозговых опухолей. В работе использованы современные методы исследования, а именно моноклональные антитела к молекулам адгезии, рецепторам факторов роста и дифференцировки. Особенностью работы является то, что исследования проведены на клетках опухолей, полученных во время операции через 30–45 мин после их удаления, тогда как в литературе чаще используют перевиваемые опухолевые клетки определенных линий, которые имеют уже измененную структуру мембран клеток.

Изучение экспрессии различных рецепторов, молекул адгезии позволит уточнить многие вопросы онкогенеза, такие как скорость и направленность роста опухоли, способность к метастазированию, чувствительность к химио- и лучевой терапии, а также, вероятно, прогнозировать подходы к оперативному вмешательству, длительность ремиссии, сроки выполнения повторных операций. Авторы объектом исследования избрали внутримозговые опухоли у детей, среди которых преобладают медуллобластомы и астроцитомы. Изучение этих опухолей в сравнительном плане очень интересно и важно, так как их происхождение, чувствительность к различным видам терапии, способность к продолжительному росту и метастазированию различны.

Авторы исследовали экспрессию молекулы клеточной адгезии, а именно астроцитарную молекулу адгезии, NCAM, активационную молекулу CD38, CD25, рецептор апоптоза Fas-рецептор, CD95, а также экспрессию на клетках опухолей CD34, маркера стволовых митогенных клеток, которая указывает на наличие в опухоли полипотентных стволовых клеток.

Установлено, что на клетках астроцитом практически в 1,5–2 раза больше экспрессируется NCAM. В то же время Fas-рецептор апоптоза экспрессирован примерно одинаково на всех типах опухолей. Полученные данные авторы связывают с особенностями биологии этих опухолей и их чувствительностью к действию химиотерапии и лучевому лечению.

Целесообразно эти исследования продолжить и исследовать изменения фенотипической характеристики мембран опухолей в зависимости от степени анаплазии опухоли и возрастных особенностей больного.

Рецептори апоптозу (Fas-рецептор) та активаційні рецептори (CD38, CD25) представлени рівною мірою як на астроцитомах, так і медулобластомах. Різний ступінь експресії НМКА на клітинах пухлин може бути зумовлений різною здатністю до метастазування та інфільтративного росту: чим менше НМКА на клітинах, тим вища здатність пухлини до метастазування.

Phenotypical marker cells of intrabrain tumor in children

*Lisyany N.I., Orlov Yu.A., Potapova A.I.,
Lisyany A.N., Shaversky A.V., Primushko L.I.*

The neural cell adhesive molecules (NCAM) expression on membrane of astrocytoma and medulloblastoma cells in children were studied. It was found, that NCAM were expressed more often on cells of astrocytomas, than medulloblastomas. Surface-active receptors (CD38 and CD25) were expressed on 12–14% cells of medulloblastomas and astrocytomas, but p-53 proteins was determined more often on astrocytomas, than medulloblastomas.

*А.Я.Главацкий, доктор мед. наук,
ведущий научный сотрудник
Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины*

УДК 616.831–001–036.2–02:616.89–008.441.13–099

Епідеміологія черепно-мозкової травми, поєднаної з алкогольною інтоксикацією, у м. Львові

Шевага В.М., Чміль Л.Р.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Під час проведення дослідження виявлена значна частота виникнення черепно-мозкової травми (ЧМТ) на тлі алкогольного сп'яніння (АС), яка становить 12,1% у структурі нейротравми, переважання ЧМТ у чоловіків, підвищення її тяжкості. Встановлено нерівномірне поширення “п'яної” ЧМТ серед потерпілих різного віку (переважно від 19 до 60 років) та залежність від характеру травмуючого чинника. Виявлені сезонні та добові епідеміологічні особливості ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації, що набувають характеру закономірності. З використанням інтегрального аналізу в соціально-часовій системі координат створений усереднений статистичний портрет потерпілого з ЧМТ на тлі алкогольного сп'яніння, характерний для м. Львова, що має прогностичне значення.

Ключові слова: *черепно-мозкова травма, нейротравматизм, алкогольне сп'яніння, епідеміологія, сезонна хронодинаміка, добова хронодинаміка.*

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) на тлі алкогольного сп'яніння (так звана “п'яна” ЧМТ+АС) є надзвичайно актуальною соціальною та клінічною проблемою [5–9,11]. Алкогольна інтоксикація як потужний етіотропний чинник виникнення нейротравми суттєво впливає на клінічні ознаки ЧМТ та динаміку її перебігу, створюючи значні труднощі діагностики та подальшої лікувальної тактики [2, 3, 6, 7]. Поширення “п'яної” ЧМТ серед населення (за даними проведеного дослідження, більш ніж у 20% потерпілих ЧМТ виникає в стані АС) зумовлює необхідність детального вивчення проблеми не лише в клінічному, а й епідеміологічному аспекті.

Метою дослідження є комплексне вивчення епідеміологічних особливостей поширення ЧМТ на тлі АС серед населення м. Львова.

Матеріали і методи дослідження. Проведене комплексне епідеміологічне дослідження з аналізом усіх випадків ЧМТ по Львову за 1999–2003 рр. (7529 потерпілих). Для збереження та опрацювання інформації використано спеціально створену на базі Microsoft-Excel програму “Епід-ЧМТ” з графічним компонентом (карта міста). На підставі даного дослідження проведений всебічний кількісний аналіз поширення ЧМТ+АС серед населення м. Львова з використанням екстенсивних коефіцієнтів, визначенням (де це

можливо в рамках дослідження) коефіцієнтів кореляції та їх вірогідності [2, 5].

Результати та їх обговорення. За даними проведеного дослідження, ЧМТ+АС виникла у 1661 потерпілого (22,1% у загальній структурі нейротравми). Серед потерпілих з нейротравмою АС виявлене у 1497 (35,1%) чоловіків та 164 (10,2%) жінок. Частота ЧМТ+АС за тяжкого перебігу становила 29,8%, легкого — 20,8% та середньої тяжкості — 21,5% (**табл. 1**).

Під час аналізу частоти виникнення ЧМТ+АС у потерпілих різного віку виявлені високий показник (у середньому 27%) практично в усіх групах, за винятком двох: до 18 років (1%) та старше 70 років (14,5%) (разом 59 потерпілих з усього масиву нейротравми — **табл. 2**). Отже, ЧМТ+АС виникає переважно у потерпілих молодого та середнього віку, тобто, найбільш соціально активної категорії населення — віком від 19 до 60 років були 1479 (19,6%) потерпілих з ЧМТ+АС.

Під час аналізу сезонної та добової хронодинаміки ЧМТ+АС встановлені епідеміологічні особливості (**табл. 3**). Так, максимальна частота ЧМТ+АС відзначена у листопаді (26,9%) та грудні (25,3%), а також у квітні (24,9%), червні (25,4%) і серпні (25,7%), що принципово не спів-

Таблиця 1. Співвідношення випадків ЧМТ та ЧМТ+АС залежно від тяжкості травми

Вид травми	Тяжкість ЧМТ							
	легка		середньої тяжкості		тяжка		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЧМТ	4707	79,2	427	78,5	734	70,2	5868	77,9
ЧМТ+АС	1233	20,8	117	21,5	311	29,8	1661	22,1
Загалом	5940	100	544	100	1045	100	7529	100

Таблиця 2. Співвідношення випадків ЧМТ та ЧМТ+AC залежно від віку потерпілих

Вид травми	Вік потерпілих, років													
	до 18		19–29		30–39		40–49		50–59		60–69		старше 70	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ЧМТ	1003	99	1861	78,9	959	73,9	826	67,7	536	68,5	394	76,2	289	85,5
ЧМТ+AC	10	1	499	21,1	339	26,1	394	32,3	247	31,5	123	23,8	49	14,5
Загалом	1013	100	2360	100	1298	100	1220	100	783	100	517	100	338	100

Таблиця 3. Співвідношення випадків ЧМТ та ЧМТ+AC по місяцях року

Місяць	ЧМТ		ЧМТ+AC		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Січень	579	80,8	138	19,2	717	100
Лютий	445	81,1	104	18,9	549	100
Березень	492	78,3	136	21,7	628	100
Квітень	486	75,1	161	24,9	647	100
Травень	562	80,9	133	19,1	695	100
Червень	441	74,6	150	25,4	591	100
Липень	607	83,8	117	16,2	724	100
Серпень	447	74,3	155	25,7	602	100
Вересень	527	79,6	135	20,4	662	100
Жовтень	476	76,5	146	23,5	622	100
Листопад	421	73,1	158	26,9	576	100
Грудень	385	74,6	131	25,4	516	100

падає з загальною сезонною хронодинамікою нейротравматизму (з “піками” у липні — 9,8% від загальної кількості ЧМТ та січні — 9,6% і мінімальним показником у грудні — 6,8%).

При співставленні уявної кривої добової хронодинаміки ЧМТ+AC залежно від періоду доби (**рис. 1**) з відповідною кривою — “синусоїдою” нейротравми в цілому (**рис. 2**) відзначене зміщення першої відносно другої у середньому на 4–6 год вперед (так, підвищення рівня загального нейротравматизму спостерігали з 17-ї години, ЧМТ+AC — з 21-ї години; піковим періодом були відповідно 21.00–23.00 та 3.00–5.0

Ця епідеміологічна закономірність, очевидно, зумовлена етапністю та особливістю клінічного перебігу AC у людини, а саме поступовим прогресуванням алкогольної інтоксикації та появою відповідних клінічних ознак, тривалістю дії алкоголю на організм залежно від ступеня сп’яніння та ін.

Проте, слід зауважити, що добова хронодинаміка ЧМТ+AC відповідає загальній тенденції, оскільки 27% від загальної кількості ЧМТ протягом 22-ї години — це 186 потерпілих, а, відповідно, 50,6% протягом 5-ї години — лише 43 (**табл. 4**). Це значною мірою стосується також сезонної хронодинаміки.

Під час аналізу співвідношення ЧМТ+AC — травмуючий чинник встановлено виражену неоднорідність цієї залежності (**табл. 5**).

Отже, мінімальну частоту ЧМТ+AC спостерігають в групі “дитяча травма” (1%). Досить високий показник ЧМТ+AC (11,6%) при виробничій травмі. Звертає увагу доволі низька частота ЧМТ+AC під час кримінальної травми (27,7%), хоча за кількістю ця група посідає перше місце. ЧМТ+AC переважала у групах “смерть на місці” (зібрани спостереження, коли смерть потерпілого наступила на місці події або по дорозі до лікувального закладу — 41,6%) та “інше” (нез’ясована причина травми — 64,4%). Високі показники при цьому пояснюються тим, що через виражену алкогольну інтоксикацію та, часто, відсутністю супроводжуючих осіб чи свідків події збирання травматичного анамнезу неможливе. Оскільки максимальні показники в групах “смерть на місці” та “інше” суттєво корелюють з хронодинамікою кримінальної травми, сконня противправних дій, очевидно, є однією з основних причин нейротравматизму у цих групах (так, у 29,2% спостережень смерті на місці її причиною було вбивство) [9].

Отже, інтегруючи всі наведені епідеміологічні особливості ЧМТ+AC, можна зробити висновок, що потерпілий — це переважно молодий або середнього віку чоловік з невстановленим або кримінальним травматичним анамнезом, травмований, наймовірніше, в період від 17-ї до 3-ї години. Найбільшої частоти звертання

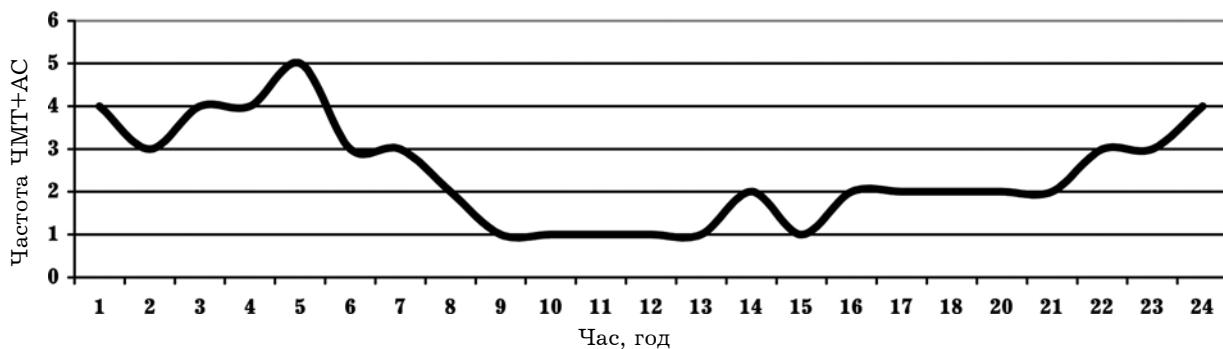


Рис. 1. Частота ЧМТ+АС по годинах протягом доби.

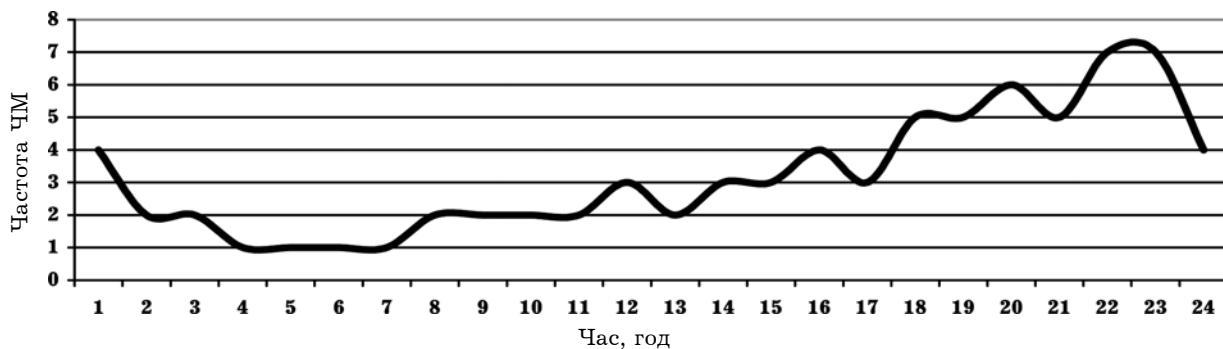


Рис. 2. Частота ЧМТ по годинах протягом доби.

Таблиця 4. Співвідношення випадків ЧМТ та ЧМТ+АС протягом доби

Година доби	ЧМТ		ЧМТ+АС		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	218	60,7	141	39,3	359	100
2	151	66,2	77	33,8	228	100
3	104	65	56	35	160	100
4	56	58,3	40	41,7	96	100
5	42	49,4	43	50,6	85	100
6	48	69,6	21	30,4	69	100
7	62	68,1	29	31,9	91	100
8	145	83,3	29	16,7	174	100
9	165	86,8	25	13,2	190	100
10	202	91	20	9	222	100
11	188	85,5	32	14,5	220	100
12	226	76,6	32	12,4	258	100
13	218	87,6	31	12,4	249	100
14	236	32,1	48	16,9	284	100
15	250	87,1	37	12,9	287	100
16	340	86,7	52	13,3	392	100
17	289	82,8	60	17,2	349	100
18	430	83,8	83	16,2	513	100
19	386	80,1	93	19,9	479	100
20	496	82,8	103	17,2	599	100
21	311	78,1	107	21,9	488	100
22	503	73	186	27	689	100
23	485	72,8	181	27,2	666	100
24	247	64,7	135	35,3	382	100

Таблиця 5. Співвідношення випадків ЧМТ та ЧМТ+АС залежно від характеру травмуючого чинника

Характер травми	ЧМТ		ЧМТ+АС		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Виробнича	114	88,4	15	11,6	129	100
Побутова	1397	82,3	291	17,7	1690	100
Кримінальна	2277	77,3	670	22,7	2947	100
Внаслідок дорожньо-транспортної пригоди	598	84,6	109	15,4	707	100
Під час нападу епілепсії	66	86,8	10	13,2	76	100
Дитяча	981	99	9	1	990	100
Смерть на місці	206	58,4	147	41,6	353	100
Інше	227	35,6	410	64,4	637	100

до лікувального закладу або госпіталізації таких потерпілих (відносно загальної кількості протягом місяця) слід очікувати в листопаді – грудні, а також у червні і серпні. Наведені результати слід мати на увазі під час організації роботи нейрохірургічної та реанімаційної служб, а також спеціалізованих віддіlenь, палат для динамічного спостереження та дезінтоксикаційної терапії хворих з АС (за їх наявності у стаціонарі).

Список літератури

1. Журавлева К.И. Статистика в здравоохранении. — М.: Медицина, 1981. — 176 с.
2. Земская А.Г., Педаченко Г.А., Полищук Н.Е., Рябуха Н.П. Клиника, диагностика и лечение черепно-мозговой травмы, сопровождающейся алкогольной интоксикацией: Учеб. пособие для врачей-курсантов. — Л.: ГИДУВ, 1984. — 21 с.
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Ю.С. Бродский, Г.А. Педаченко, Н.Е. Полищук и др.; Под ред. А.Н. Коновалова. — М.: Антидор, 2001. — Т.2. — 675 с.
4. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: Навч. посібник. — К.: Вища шк., 2003. — 350 с.
5. Морозов А.Н. Клинико-эпидемиологические особенности острой черепно-мозговой травмы и повышение эффективности специализированной нейрохирургической помощи в Украине: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — К., 1999. — 29 с.
6. Полищук Н.Е., Педаченко Г.А., Полищук Л.Л. Алкогольная интоксикация в клинике неотложной нейрохирургии и неврологии. — К., 2000. — 206 с.
7. Ромоданов А.П., Педаченко Г.П., Полищук Н.Е. Черепно-мозговая травма при алкогольной интоксикации. — К.: Здоровья, 1982. — 189 с.
8. Чміль Л.Р. Епідеміологічні особливості добової хронодинаміки черепно-мозкової травми у м. Львові // Практ. медицина. — 2005. — Т.11, №3. — С.87–91.
9. Шевага В.М., Паєнок А.В.. Захворювання нервової системи. — Л.: Світоч, 2004. — 520 с.
10. Sallee P., Moore M., Johnson M. Traumatic brain injuries in Alaska, 1996–1998 // Alaska Med. — 2000. — V.42, N.2. — P.37–40.
11. Schootman M., Fuortes L.J. Ambulatory care for traumatic brain injuries in the USA, 1995–1997 // Brain Injury. — 2000. — V.14, N.4. — P.373–381.

Эпидемиология черепно-мозговой травмы, сочетанной с алкогольной интоксикацией, в г. Львове

Шевага В.Н., Чміль Л.Р.

В ходе проведенного исследования установлена значительная частота возникновения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) на фоне алкогольного опьянения (12,1% в структуре нейротравмы), преобладание среди пострадавших мужчин, увеличение ее тяжести. Отмечена неравномерность распределения "пьяной" ЧМТ у пострадавших разного возраста и зависимость от характера травмирующего фактора. Обнаружены сезонные и суточные эпидемиологические особенности нейротравмы на фоне алкогольной интоксикации, которые приобретают характер закономерностей. С использованием интегрального анализа в социально-временной системе координат создан усредненный статистический портрет пострадавшего с ЧМТ на фоне алкогольного опьянения, характерный для Львова, что имеет прогностическое значение.

Epidemiology of cranial cerebral trauma with alcoholic intoxication, in Lvov

Shevaga V.N., Chmihl L.R.

In the course of conducted research, the sufficient percentage of brain injuries (BI), arising from the strong alcohol intoxication (12,1% of the total brain injuries amount), sufficient preponderance of men and increasing of the brain injuries severity have been revealed. The irregularity of "drynk BI" distribution among different age groups and dependence on traumatic factors were determined. The season and daily epidemiological brain injuries against the alcoholic intoxication peculiarities have been determined. As a result of integral analysis in social temporal coordinate system, an averaged statistic portrait of patients against the alcoholic intoxication, peculiar to Lviv, has been created, that has a prognostic value.

УДК 616.833.17:616.831–001–053.2–08–039.76

Ураження лицьового нерва при черепно-мозковій травмі у дітей різного віку та сучасне відновне лікування

Кеворков Г.А., Жданова В.М.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Ураження лицьового нерва вивчене у 104 дітей при черепно-мозковій травмі (ЧМТ). Наведені особливості клінічних ознак ураження залежно від віку дитини та наявності перелому піраміди скроневої кістки. Запропонований комплекс раннього відновного лікування з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів.

Ключові слова: *лицьовий нерв, черепно-мозкова травма, переломи кісток основи черепа, відновне лікування, діти.*

Вступ. Частота ЧМТ у дітей становить 1,2–11,2% в структурі нейротравми. Особливості травматичної хвороби у дітей різного віку зумовлені анатомо-фізіологічними особливостями дитячого черепа та головного мозку [2, 3, 6]. З потерпілих, які отримали тяжку ЧМТ, перелом кісток основи черепа, переважно середньої черепної ямки, діагностують в 11,8% спостережень. За травматичного пошкодження піраміди скроневої кістки, як правило, виникає ураження черепних нервів — лицьового (VII) та присінково-завиткового (VIII) [4, 12–14].

Лицьовий нерв іннервує мімічні м'язи обличчя, лобовий та потиличний м'язи, підшкірний м'яз шиї. За його ураження порушуються функції цих м'язів (параліч або парез), що зумовлює значний косметичний дефект. При паралічу за центральним типом відзначають згладження носогубної складки та асиметрію нижньої частини обличчя; за периферійним типом — нерухомість мімічних м'язів всієї половини обличчя на боці ураження лицьового нерва. Дисфункція нерва, що виникає одразу після травми, свідчить про його ураження в кістковому каналі; за поступового прогресування дисфункції протягом 3–8 діб після травми характерні його набряк та стискання. Косметичний дефект спроявляє глибокий вплив на психоемоційний стан потерпілих, особливо дітей (дівчаток) шкільного та підліткового віку. Все це зумовлює необхідність проведення ранніх лікувально-діагностичних заходів.

Матеріали і методи дослідження. У відділенні ургентної нейрохірургії дитячого віку з 1999 по 2006 р. лікували 104 дитини віком від 2 до 18 років з ЧМТ різної тяжкості, що спричинила ураження лицьового нерва. Дітей ясельного віку (1–3 роки) було 5, дошкільного (4–6 років) — 23, молодшого шкільного (7–11 років) — 46, старшого шкільного (12–14 років) — 21, підлітків (15–18) — 9.

Хворим проводили рентгено-візуалізуюче обстеження, яке дозволило виявити особли-

вості перелому кісток черепа. Використовували спеціальні укладки голови під час проведення краніографії, комп’ютерної та спіральної тривимірної томографії черепа та головного мозку, електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження.

Результати та їх обговорення. Ретроспективний аналіз клінічних спостережень хворих з дисфункцією лицьового нерва свідчить, що у більшості — 72 (62,2%) дітей були переломи кісток склепіння та основи черепа, в 11 (10,6%) — переломи кісток передньої та середньої черепних ямок, у 6 (5,8%) — ізольований перелом піраміди скроневої кістки, у 3 (2,9%) — численні переломи кісток основи черепа, що поширювались на всі черепні ямки. У 12 (11,6%) дітей за наявності дисфукції лицьового нерва переломи кісток основи черепа за допомогою рентгено-візуалізуючими методів не виявлені. У дітей молодшого віку переломи основи черепа не спостерігали. Найчастіше переломи кісток основи черепа спостерігали у дітей віком від 8 до 14 років.

Клінічні ознаки ураження лицьового нерва були периферійні та центральні. Частіше ураження нерва проявлялось за периферійним типом — у 88 (84,6%) дітей. Дисфункція лицьового нерва з'являлася на 3–8-му добу після травми, її вираженість залежала від рівня та характера ураження. Центральний тип виявлений через кілька годин після травми у 16 (15,4%) дітей.

Нами встановлені особливості клінічних проявів ураження лицьового нерва залежно від віку дітей. Параліч мімічних м'язів з вираженим лагофтальмом спостерігали тільки у хворих старшого шкільного та підліткового віку — у 7 (6,7%); ураження лицьового нерва з помірно вираженими клінічними симптомами: асиметрією носогубної складки, слізозотечею, гіперакузією або зниженням слуху виявляли у дітей всіх вікових груп — у 49 (42,5%); парез мімічних м'язів з незначними косметичними

дефектами значно частіше у дітей молодшого віку — у 16 (15,4%).

Ураження лицьового нерва виникає на різних рівнях, насамперед, воно пов'язане з переломами піраміди скроневої кістки, а також пошкодженням нерва при виході з порожнини черепа. Встановлена пряма залежність частоти та особливостей ураження лицьового нерва від виду переломів скроневої кістки. У більшості — 67 (64,2%) хворих спостерігали поперечний перелом піраміди скроневої кістки, у 9 (8,6%) — поздовжній. Виявлені особливості цих пошкоджень: при поперечному переломі частіше спостерігали порушення смаку на передніх 2/3 язика на боці ураження, більш виражені, ніж у дітей з поздовжніми переломами. Порушення смаку вірогідно можна виявити лише у дітей старших вікових груп, проте, у дітей молодшого віку також можливо виявляти їх, спостерігаючи за мімічною реакцією після нанесення на язик краплі гіркого або кислого розчину. У 3 (2,9%) дітей, крім того, спостерігали слізотечу, що характерне для переломів піраміди вище відходження барабанної струни.

В 11 (10,6%) хворих з дисфункцією лицьового нерва за периферійним типом виявлено паралічну збіжну косоокість. Це зумовлене ураженням відвідного (VI) нерва за поширення перелому на верхівку піраміди скроневої кістки.

У 68 (65,4%) дітей спостерігали також дисфункцію VIII нерва за ураження присінкового апарату (зниження слуху, запаморочення, нудота, блювання, ністагм). Дисфункція VIII нерва, що зберігається протягом тривалого часу, а також динаміка ністагму є критеріями оцінки тяжкості стану дитини та рівня ураження стовбура мозку. Спонтанний ністагм свідчить про ураження лабіринту та дисфункцію ядер присінкового нерва, розташованих в покришці мосту.

За даними ЕНМГ-дослідження, проведеного у 78 дітей, виявлена пряма кореляція між вираженістю клінічних ознак парезу лицьового нерва та показниками ЕМГ. У хворих з вираженою дисфункцією нерва в ранні строки виявляли ознаки значного порушення провідності нерва, при менш виражених клінічних проявах ЕМГ — зміни були незначними. Після проведеного комплексного лікування спостерігали покращання провідності гілок нерва та значне покращання функції мімічних м'язів.

Відновне лікування дітей з ураженням лицьового нерва розпочинали після стабілізації загального стану. Лікування було комплексним, з застосуванням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів. Курс відновного лікування проводили протягом 2–3 тиж. Призначали препарати, що покращують обмінно-трофічні процеси в нервовій тканині

(ноотропні, церебролізин, енцефабол, актовегін), а також антихолінестеразні препарати (прозерин, нівалін, нейромедин), вітаміни групи В, антиоксиданти, препарати групи "Біотроф".

З метою покращання процесів мієлінізації у 5 дітей з ізольованим паралічом лицьового нерва та у 7 — з поєднаним ураженням лицьового та відвідного (VI) черепних нервів в комплексі лікування застосований препарат Нуклео ЦМФ Форте за схемою: три внутрішньом'язові ін'єкції, далі — всередину протягом 2 тиж. Нуклео ЦМФ Форте містить фізіологічні пірамідинові нуклеотиди, які впливають на синтез нуклеїнових кислот [15]. Перші результати у невеликої кількості хворих обнадійливі. Зважаючи на це, треба провести подальше дослідження в цьому напрямку.

Дітям з перших днів виявлення дисфункції лицьового нерва за периферійним типом за відсутності отоліковореї та якщо дозволяє загальний стан, призначали 5–7 процедур УВЧ-терапії слабо теплової дози на уражену половину обличчя та завушну ділянку. З фізіотерапевтичних методів з перших днів застосовували ультразвук малої потужності ($0,05-0,2 \text{ Вт}/\text{см}^2$) в постійному режимі, спочатку у вигляді фонографезу гідрокортизонової мазі протягом 5–7 днів. Потім, з метою покращання мікроциркуляції, призначали фонографез гепаринової мазі чи гелю Ліютон або долобене-гелю, також протягом 5–7 днів. Дітям молодшого віку на уражену половину обличчя та завушну ділянку призначали фонографез препаратів "Біотроф №3" або "Біотроф № 6" виробництва компанії "Інтерпом". Ці препарати мають виражені антиоксидантні властивості, стабілізують окисно-відновні процеси, покращують кровообіг та мікроциркуляцію (протидіють агрегації тромбоцитів) [8]. Їх призначення обґрунтоване тим, що в генезі невріту травматичної етіології важливе значення має ангіоспазм та порушення кровообігу в шило-соскоподібній та кам'яністій артеріях, що кровопостачають лицьовий нерв, а ступінь ішемії визначає в подальшому утворення контрактури мімічних м'язів (ішемічна контрактура). Фонографез здійснювали щоденно протягом 10 днів за методикою, розробленою в клініці [7, 10].

Також в комплексі лікування дітей всіх вікових груп з ЧМТ різної тяжкості, що спричинила ураження лицьового нерва, призначали лазеропунктуру з застосуванням низькоенергетичного лазерного випромінювання червоної ділянки оптичного спектра на біологічно-активні точки обличчя та кінцівок за загальноприйнятими прописами [5]. Застосовували гелій-неоновий лазер (довжина хвилі 632,8 нм, щільність потоку потужності $0,1 \text{ мВт}/\text{см}^2$) [9].

Дітям здійснювали легкий масаж обличчя та шийно-комірцевої зони, проводили спеціальний комплекс лікувальної фізкультури (ЛФК). В основу комплексу ЛФК покладені природні мімічні, жувальні та окорухові рухи, використані як активні, так і пасивні рухи. Проведення комплексу ЛФК сприяє синхронізації аферентної імпульсації та відновленню порушених функцій лицьового, а також відвідного (VI) черепних нервів. Вправи ЛФК виконують з заличенням м'язів обох половин обличчя, а потім — м'язів ураженої сторони, фіксуючи неуражену половину обличчя долонею. Комплекс ЛФК у дітей має методичні особливості: заняття з дітьми дошкільного та молодшого шкільного віку під керівництвом лікаря ЛФК та батьків проводять в ігровій формі, діти старшого віку — спочатку під керівництвом лікаря ЛФК, батьків, а потім самостійно кілька разів на день виконують комплекс лікувальних вправ.

Дітям старшого віку з вираженою дисфункцією лицьового нерва в комплексі лікування проводили 10 процедур нейром'язової електростимуляції (ЕС) з використанням точкового електрода з кнопковим переривачем. Курс ЕС призначають після закінчення УВЧ-терапії та поєднують з фонографезом гепаринової мазі, як правило, з 14–18-ї доби після виникнення периферійного парезу. Ми не рекомендуємо ранню та тривалими курсами ЕС, у зв'язку з небезпекою утворення контрактури мімічних м'язів. Застосування ЕС ніжних мімічних м'язів, що перебувають у стані денервациї, спричиняє ще більше порушення їх трофіки та заміщення м'язових волокон сполучною тканиною [9, 11].

У дітей з дисфункцією відвідного (VI) нерва для лікування паралітичної косоокості проводили комплекс терапії з використанням ультразвука малої потужності ($0,05\text{--}0,2 \text{ Вт}/\text{см}^2$) в імпульсному режимі параорбітально та курс ЕС бічного прямого м'яза очного яблука протягом 2 тиж [1].

Проведення курсу раннього комплексного лікування з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів сприяло повному відновленню функції лицьового нерва у 28 (26,9%) дітей, у решти — спостерігали позитивну динаміку. За даними катамнестичного дослідження 89 дітей через 3 міс після перенесеної ЧМТ та проведеного лікування, повне відновлення функції лицьового нерва досягнуте ще у 58 дітей. Таким чином, у 86 (82,7%) дітей відзначено повне відновлення функції лицьового нерва. Відновлення функції відвідного (VI) нерва спостерігали в усіх 11 дітей.

Слід відзначити, що травматичне ураження лицьового нерва у дітей шкільного та підліткового віку характеризується більш вираженими

симптомами та утримується до 3 міс, на відміну від дітей раннього та дошкільного віку, у яких відновлення відбувається швидше, в основному — у строки до 2 міс.

Висновки. 1. Встановлено залежність особливостей клінічних проявів ураження лицьового нерва від віку дітей. Парез мімічних м'язів з незначними косметичними дефектами відзначають частіше у дітей молодшого віку; параліч мімічних м'язів з вираженим лагофтальмом — як правило, у дітей старшого шкільного та підліткового віку; ураження лицьового нерва з помірно вираженими клінічними симптомами виявляють у дітей всіх вікових груп.

2. Виявлено пряму залежність частоти та особливостей ураження лицьового нерва у дітей від виду перелому скроневої кістки. У більшості пацієнтів спостерігають поперечний перелом піраміди скроневої кістки, поздовжній — значно рідше. За поперечного перелому частіше спостерігають порушення смаку на передніх 2/3 язика на боці пошкодження більш виражене, ніж у дітей з поздовжніми переломами.

3. Травматичне ураження лицьового нерва у дітей шкільного та підліткового віку характеризується більш вираженими симптомами та утримується до 3 міс, у дітей раннього та дошкільного віку відновлення відбувається швидше — в основному протягом 1,5–2 міс.

4. Лікування дітей з ураженням лицьового нерва повинне бути комплексним, з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів. Раннє проведення комплексного лікування сприяє покращанню функції лицьового нерва та повному регресові неврологічних симптомів.

Список літератури

1. А.с. №1738277 СССР. МКИ A61P9/00. Способ лечения глазодвигательных нарушений / В.Н. Жданова, И.В. Степаненко, Л.В. Задоянныи, И.Ю. Попова (СССР). — Заявл. 20.11.89; Опубл. 07.06.92. // Бюл. №21.
2. Егунян М.А. Тяжелая черепно-мозговая травма у детей. — К.: ВИПОЛ, 1998. — 218 с.
3. Егунян М.А. Важка і середнього ступеня важкості черепно-мозкова травма у дітей різних вікових груп (гострий період): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1999. — 37 с.
4. Комаров В.А. Нейротравма у детей и взрослых. — Пенза: Изд-во Пенз. гос. ун-та, 2003. — 348 с.
5. Мачерет Е..Л, Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний нервной системы. — К.: Здоров'я, 1989. — 230 с.
6. Орлов Ю.А. Руководство по диагностике и лечению черепно-мозговой травмы у детей. — К., 2002. — 160 с.
7. Патент України №20031211595, МКІ A61 F9/00 Спосіб лікування невриту лицьового нерва / В.М. Жданова, В.І. Цимбалюк, 2004 (Україна).

8. Справочник по применению биологически активной добавки. — К.: Биотроф, 2001. — 27 с.
9. Физические методы в лечении и медицинской реабилитации больных и инвалидов / Под. ред. И.З. Самосюка. — К.: Здоров'я, 2004. — 622 с.
10. Цимбалюк В.І., Жданова В.М., Богомаз Г.І. Фонографез препаратів "Біотроф" у комплексному лікуванні хворих з ураженням лицьового нерва різної етіології // Нова медицина. — 2005. — №2(19). — С.72–73.
11. Ясногородский В.Г. Электротерапия. — М.: Медицина, 1987. — 238 с.
12. Horold L., May M. Emergency medicine. — 2nd ed. — 1992. — V.1. — 1068 p.
13. Khan N., Zumstein B. Transverse clivus fracture: case presentation and significance of clinical-anatomic correlation // J. Surg. Neurol. — 2000. — V.54, N2. — P.171–177.
14. Splavský B., Vrankovic D., Savic G. et al. Early surgery and other indicators influencing the outcome of war missle skull base injury // J. Surg. Neurol. — 1998. — V.5, N3. — P.194–199.
15. Watting B., Heydenreich F., Schalow G. et al. Nucleotide bescheinigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. — 1991. — Bd.46. — S.1371–1373.

Поражение лицевого нерва при черепно-мозговой травме у детей различного возраста и современное восстановительное лечение

Кеворков Г.А., Жданова В.Н.

Поражение лицевого нерва изучено у 104 детей при черепно-мозговой травме. Представлены особенности клинических признаков поражения в зависимости от возраста ребенка и наличия перелома пирамиды височной кости. Предложен комплекс раннего восстановительного лечения с использованием медикаментозной терапии и физиотерапевтических методов.

Facial nerve injury in children with head trauma and modern rehabilitation therapy

Kevorkov G.A., Zhdanova V.N.

104 cases of facial nerve injury in children with head trauma were studied. The clinical signs difference in children of different age and the pyramid of tempore bone fractures peculiarities are represented. Rehabilitation therapy complex for such patients with medical and physiotherapeutic methods were proposed.

Коментар

до статті Кеворкова Г.А., Жданової В.М. "Ураження лицьового нерва при черепно-мозковій травмі у дітей різного віку"

Захворювання та травми лицьового нерва, що супроводжуються паралічом мімічних м'язів, вираженим косметичним дефектом, є важливою медичною та соціальною проблемою. Крім відновлення функції мімічних м'язів, при ураженні лицьового нерва надзвичайно важливими є профілактика та лікування трофічних розладів рогівки ока, тому проблеми діагностики, вибору лікувальної тактики та застосування нових ефективних методів лікування хворих з патологією лицьового нерва з метою повноцінного відновлення його функції викликає значний інтерес фахівців.

За закритої черепно-мозкової травми з переломом основи черепа та піраміди скроневої кістки ураження лицьового нерва і параліч мімічних м'язів виникають у 10–44% потерпілих. Найбільш тяжке пошкодження нерва відбувається при поперечних переломах скроневої кістки, параліч виникає одразу після травми, прогноз несприятливий; якщо травма нерва супроводжує поздовжній перелом піраміди, прогноз кращий.

В роботі на значному клінічному матеріалі розкриті особливості перебігу цієї патології у дитячому віці. Цікавими особливостями травми черепа у дітей є те, що у 64,2% спостерігають поперечний перелом піраміди, досить часто, крім ураження VII пари, спостерігають поєднане ураження VI та VIII пар черепних нервів. Наведені й інші особливості клінічного перебігу травми черепа у дітей. Запропонований комплекс медикаментозного лікування у поєднанні з фізіотерапевтичними методами впливу, застосування якого сприяло більш ранньому та повному відновленню функції лицьового нерва.

*I.Б. Третяк, канд. мед. наук,
нейрохіуррг Відділення відновної нейрохіургії
Інституту нейрохіургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*

УДК 616.133.33+616.145.11/.13]-007.1-007.251-089.168

Лікування артеріо-венозних мальформацій півкуль великого мозку після їх розриву. Строки, методи, результати

Яковенко Л.М., Яцук В.А., Литвак-Шевкопляс С.О., Мороз В.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

Представлені результати хірургічного лікування артеріо-венозних мальформацій (АВМ) півкуль великого мозку в різні строки після їх розриву у 145 хворих. Наслідком розриву АВМ різної локалізації були внутрішньомозкові крововиливи (46,2%), з меншою частотою — вентрикулярні та поєднані геморагії. Показання до хірургічного лікування встановлені у 132 хворих: 60 — операції транскраніально, 49 — ендовараскулярно з різним ступенем виключення АВМ з кровотоку, у 18 — використано послідовне комбіноване лікування.

Отримані результати проаналізовані залежно від локалізації та гемодинамічних особливостей АВМ, діагностованих строків розривів та їх неврологічних проявів, технологій використаних оперативних втручань.

Хороші результати хірургічного лікування зареєстровані у 53,8%, задовільні — у 9,6% спостережень, незадовільні та невизначені результати, які не супроводжувались суттєвим покращанням якості життя — у 36,6% хворих.

Ключові слова: головний мозок, артеріо-венозна мальформація, розрив, хірургічне лікування, результати.

Артеріо-венозні мальформації (АВМ) є виключно хірургічним різновидом судинної патології головного мозку, профілактика якої неможлива, а лікування проводять лише за наявності клінічних проявів. Найбільш складними з них є геморагічні (агресивні) форми, зумовлені розривами, які притаманні 40–60% симптоматичних АВМ і складають до 10% всіх крововиливів в мозок [11, 9]. Смертність при первинному розриві АВМ досягає 25–30%, вірогідність повторних крововиливів у хворих з АВМ — до 3–5% на рік [10, 14, 15].

Щорічний ризик розривів АВМ становить 1,5–3%; протягом першого року вірогідність повторного розриву зростає до 6% і підвищується з віком [12]. Повторні розриви реєструють у 34% пацієнтів, що вижили, при цьому летальність зростає до 29%, а у 36% — виникає третій розрив [9]. Наслідком розриву АВМ півкуль великого мозку є субарахноїдальний крововилив (52%), або комбіновані ускладнені форми внутрішньочерепних геморагій (47%) [5, 6, 7, 8], що максимально ускладнюють всі ланки діагностичного та лікувального процесу; зумовлюють необхідність невідкладного уточнення характеру, локалізації судинного ураження та лікування, в тому числі хірургічного.

За наявності внутрішньочерепного крововиливу складним є визначення розмірів, локалізації, особливостей гемодинаміки судинної мальформації (СМ), клінічна та топографічна характеристики крововиливу, співвідношення функціонуючої частини АВМ і паренхіматозної або внутрішньошлуночкової гематоми.

Невизначена також проблема показань до хірургічного лікування, строків та оптимальних технологій, а результати його значною мірою непрогнозовані. Проведення операції з приводу АВМ при наявності геморагічних ускладнень висуває особливі вимоги до всіх ланок періопераційного періоду, забезпечення оптимального функціонування головного мозку в умовах трансформації церебральної гемодинаміки, а також подальшого забезпечення якості життя, мінімізації неврологічного дефіциту в результаті хірургічного лікування.

Якість життя неоперованих хворих з симптоматичними АВМ вірогідно гірша порівняно з тими, яким застосовано хірургічне лікування [13, 16], але результати хірургічних втручань, навіть при наявності досконалого технічного діагностичного забезпечення, високому розвитку новітніх нейрохірургічних технологій, в тому числі і мінімальноінвазивних, потребують значного поліпшення. При цьому частота ускладнень, що визначають життєвий, трудовий та соціальний прогноз, після оперативних втручань з приводу АВМ — висока.

Викладене зумовлює актуальність подальшого вдосконалення діагностики та поліпшення результатів хірургічного лікування з комплексним використанням сучасних методик оперативних втручань.

Мета дослідження. Підвищення ефективності хірургічного лікування АВМ півкуль великого мозку, які проявились внутрішньочерепними крововиливами внаслідок розривів СМ.

Задачі дослідження

1. Вивчити особливості неврологічних проявів гострого порушення мозкового кровообігу за типом геморагії внаслідок розриву АВМ.
2. Вивчити морфофункциональні та гемодинамічні характеристики АВМ, які проявились розривом.
3. Розробити оптимальний комплекс діагностичних характеристик забезпечення хірургічного лікування АВМ за наявності внутрішньочерепних крововиливів.
4. Розробити систему показань до диференційованого комплексного використання хірургічних технологій лікування АВМ, ускладнених внутрішньочерепними геморагіями.
5. Проаналізувати можливості ендоварикуллярного хірургічного лікування АВМ, які проявились крововиливом внаслідок розриву.
6. Розробити оптимальний, найменш травматичний обсяг та послідовність оперативних втручань при АВМ в різні строки розриву.
7. Оцінити результати хірургічного лікування геморагічних ускладнень АВМ півкуль великого мозку.

Матеріали і методи дослідження. Робота ґрунтуються на вивчені результатах лікування 145 хворих з АВМ півкуль великого мозку, які проявились розривами, операціях в клініці судинної патології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України в період з 1999 по 2005 р. Оперовані 77 чоловіків та 68 жінок віком від 4 до 52 років (розподіл спостережень на вікові групи виконаний за градацією ВООЗ, 1972).

Наявність внутрішньочерепного крововиливу констатували за комплексом клініко-анамнестичних та інструментально-діагностичних даних, вогнищевих неврологічних симптомів на тлі відповідних змін загального стану; результатах дослідження спинномозкової рідини (СМР); даних нейровізуалізуючих досліджень (КТ — 84%, МРТ — 16%, АГ — 100% спостережень).

У 12 з 145 обстежених діагностика АВМ доповнена проведеним фМРТ, за якою визначали локалізацію зон мовно-рухової активності в корі великого мозку, що виникає у відповідь на виконання стандартного мовно-рухового завдання.

При встановленні показань до хірургічного лікування та прогнозуванні його результатів нами використано градацію ризику оперативних втручань з приводу АВМ (35 спостережень) [3,4].

Хірургічне лікування було спрямоване на ізоляцію АВМ від кровообігу головного мозку, його виконували з використанням ендоварикуллярної, транскраніальної методик або їх послідовного застосування. Видalenня крововиливів як наслідку розривів АВМ проводили під час мікрохірургічного втручання як окремий етап хірургічного лікування.

За даними АГ, КТ, МРТ встановлювали радикальність видalenня внутрішньочерепних крововиливів та ефективність виключення АВМ з кровообігу мозку, а також стан судинної системи великих півкуль великого мозку після хірургічного лікування. Контрольне АГ-дослідження проводили наприкінці раннього післяопераційного періоду, або, за окремими показаннями, протягом 6 міс після видalenня АВМ.

На основі отриманих даних встановлені показання до хірургічного лікування у 132 з 145 хворих.

Строки, методика та обсяг транскраніальних операцій залежали від стану хворих, тривалості періоду після перенесеного ГПМК та його різновидом.

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено, що більшість операцій хворих були молодого віку (**табл. 1**), чим певною мірою пояснюється відсутність типових факторів ризику геморагічного інсульту [1].

Нами проаналізовані строки після первинного розриву АВМ, в межах якого обстежували хворих (**табл. 2**).

Виділяли періоди від моменту розриву до 2 діб, 2–10 діб, 11–20 діб, 21–30 діб, більше 30 діб. Доцільність окремого аналізу найгострішого періоду судинної катастрофи ми обумовили тим, що вона в цей термін має мінімум специфічних ознак, роблячи доцільним лікування спрямоване на стабілізацію функцій життєзабезпечення. Слід зазначити, що у 123 хворих був діагностований перший розрив АВМ, а у 22 хворих мали місце повторні крововиливи в мозок.

Таблиця 1. Розподіл хворих за статтю та віком

Стать	Вік, років						
	0–10	11–20	21–30	31–40	41–50	51–60	Старше 60
Чоловіки	3	19	25	20	7	2	2
Жінки	3	27	18	21	4	—	—
Разом	6	46	43	41	11	2	2

Таблиця 2. Строки госпіталізації від початку ГПМК (n=145)

Строки розриву	Кількість хворих	
	абс.	%
До 48 год	20	13,8
3-10 діб	31	21,4
11-20 діб	30	20,7
21-30 діб	20	13,8
Понад 30 діб	44	30,3
Разом	145	100

Результати обстежень свідчать, що понад 50% хворих операції у віддалені періоди після розриву.

Загальний стан обстежених певною мірою відповідав строкам розриву (**табл. 3**) і був тяжким у 51% хворих.

Таблиця 3. Характеристика загального стану обстежених з АВМ півкуль великого мозку

Сумарна оцінка за шкалою ком Глазго, балів	Кількість хворих		Традиційні терміни	Ступінь тяжкості стану хворого
	абс.	%		
15	64	44	Ясна свідомість	Задовільний
13-14	52	35,9	Оглушення	Помірно тяжкий
9-12	22	15,1	Сопор	Тяжкий
4-8	7	5	Кома	Критичний
3	—	—	Смерть мозку	Термінальний

Неврологічні вогнищеві прояви церебрального ураження (**рис.1**) були інвалідизуючими лише у третини хворих.

Діагностовані за допомогою нейровізуалізуючих методів досліджені внутрішньочерепні крововиливи характеризувалися за розмірами, локалізацією та відношенням до шлуночкової системи мозку, зважаючи на наявність загальних дислокаційних симптомів та прохідність лікворних шляхів (**рис.1**). При цьому у більшості хворих виявлені внутрішньомозкові лобарні гематоми, які у 15 з них поєднувалися з поширенням крові в шлуночкову систему мозку.



Рис.1. Характеристика внутрішньочерепних крововиливів

Локалізаційна характеристика внутрішньочерепних гематом виявила абсолюту їх відповідність розташуванню АВМ, діагностованих ангіографічно.

Ангіографічна оцінка власне АВМ включала локалізаційну характеристику за шкалою Spetzler-Martin (**табл. 4**), визначення басейнів кровопостачання, поширення в межах півкул великого мозку та стан венозної дренувальної системи.

При хірургічному лікуванні АВМ використані всі існуючі методики оперативних втручань, як мініінвазивних, так і стандартних (**табл.5**).

В подальшому нами проаналізовані результати лікування залежно від деяких кардинальних факторів, першим з яких визначили строки розриву АВМ (**табл.6**).

Таблиця 4. Розподіл АВМ у обстежених за шкалою Spetzler-Martin

Кількість балів у градації	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
1	15	10,4
2	44	30,3
3	49	33,8
4	29	20
5	8	5,5

Таблиця 5. Технології оперативних втручань при АВМ півкуль великого мозку

Технологія лікування	Кількість хворих	
	абс.	%
Не операції	14	9,6
Операції ендовараскулярно в один етап	35	24,2
Операції ендовараскулярно в кілька етапів	14	9,6
Операції ендовараскулярно з подальшим застосуванням транскраніального методу	15	10,4
Операції транскраніально	60	41,5
Операції транскраніально з подальшим застосуванням ендовараскулярного методу	3	2,1
Паліативні операції	4	2,7

Таблиця 6. Результати лікування хворих з АВМ залежно від строків госпіталізації(n=145)

Показник	Кількість хворих, госпіталізованих у строки				
	До 48 годин	2–10 діб	11–20 діб	21–30 діб	Понад 30 діб
Хороший	12	17	13	8	21
Задовільний	3	5	1	2	5
Незадовільний	2	4	9	10	14
Невизначений	3	2	5	—	4
Летальний	—	3	2	—	—

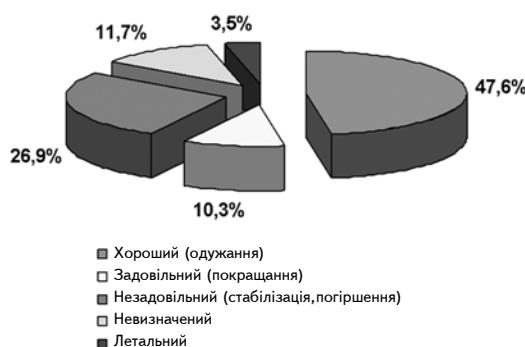
Таблиця 7. Результати лікування залежно від стану хворого (n=145)

Загальний стан		Результат лікування					
за ШІКГ, балів	Традиційна града- ція тяжкості	Хороший (одужан- ня)	Задо- вільний (покра- щання)	Незадо- вільний (стабілі- зація, по- гіршення)	Невизна- чений	Леталь- ний	Разом
15	Задовільний	25	7	21	9	2	64
13–14	Помірно тяжкий	29	6	9	7	1	52
12–9	Тяжкий	10	2	8	1	1	22
8–4	Критичний	5	—	1	—	1	7
Загалом: абс.		69	15	39	17	5	145
% %		47,6	10,3	26,9	11,7	3,5	100

Під час вивчення впливу вихідного стану хворих на результати хірургічного лікування встановлено певну незалежність успішного завершення оперативного втручання від глибини загальномозкових розладів (**табл.7**).

Нами вивчено залежність результатів лікування розривів АВМ від використаної технології оперативних втручань (**табл.8**). Отримані дані свідчать, що найкращі результати лікування досягнуті в групах хворих, яких лікували з використанням мікрохірургічної методики одномоментно і поєднували попередню емболізацію АВМ з наступним мікрохірургічним видаленням.

Таким чином, хірургічне лікування геморагічних ускладнень АВМ в різні строки після розриву мало наступні результати (**рис. 2**).

**Рис.2. Результати хірургічного лікування геморагічних ускладнень АВМ**

Детальніше зупинимось на поясненні методики оцінки результатів хірургічного лікування. Згідно із завданнями дослідження результати лікування оцінювали за клінічними та діагностичними ознаками.

1. Динаміка неврологічних, загальномозкових та вогнищевих симптомів під впливом хірургічного лікування, порівняння якості життя до операції та після неї.

2. Радикальність вимкнення АВМ з кровообігу мозку при контрольному АГ досліджені (**табл.9**).

Отже, оцінка безпосередніх та відстрочених результатів видалення АВМ базувалась на результатах контрольних діагностичних досліджень та неврологічному спостереженні в динаміці; контрольних КТ, МРТ в межах гострого післяопераційного періоду, контрольної АГ, як після еноваскулярних, так і мікрохірургічних втручань. При цьому важливе значення має контрольне АГ-дослідження, за яким верифікували досягнення положення, згідно з яким лише тотальна ізоляція АВМ від кровотоку мозку забезпечує радикальність хірургічного втручання.

Висновки. 1. ГПМК внаслідок розриву АВМ півкуль мозку формують різноманітні варіанти внутрішньочерепних крововиливів (субарахноїдальні — 26%, внутрішномозкові — 45,9%, внутрішньошлуночкові — 9,9%, поєднання крововиливів 18,2%), які обґрунтують показання до хірургічного лікування.

Таблиця 8. Результати лікування АВМ залежно від використаної технології

Технологія лікування	Кількість хворих	Кінцевий результат			
		Хороший	Задовільний	Незадовільний	Невизначений
Не оперовані	14	—	—	—	14
Оперовані ендоваскулярно в один етап	35	11	5	19	—
Оперовані ендоваскулярно в кілька етапів	14	1	3	10	—
Оперовані ендоваскулярно з подальшим застосуванням транскраніального методу	15	14	—	1	—
Оперовані транскраніально	60	50	3	7	—
Оперовані транскраніально з подальшим застосуванням ендоваскулярного методу	3	1	—	2	—

2. Розриви АВМ півкуль великого мозку лише в 19,9% випадків супроводжувались вираженими та стійкими неврологічними симптомами, при задовільному загальному стані 80,1% хворих, що вимагає застосування вірогідної тактики хірургічного лікування.

3. Показання до хірургічного лікування (90,9% хворих), які ґрунтуються на діагностичному алгоритмі СМ, що проявилися розривом, включають використання всіх методів нейровізуалізації, проте базуються на даних церебральної АГ, яка забезпечує вичерпну характеристику СМ у 92 % спостережень.

4. Строки проведення оперативних втручань зумовлені особливостями внутрішньочерепних крововиливів, в найгострішому та гострому періоді ГПМК виконано 31,5 % оперативних втручань, у віддалені та холодні періоди — 68,5 %.

5. Показання до хірургічного лікування реалізуються використанням оптимальних

хірургічних технологій, якими є: транскраніальне мікрохірургічне видалення — у 41,5%, ендоваскулярне вимкнення — у 33,8%, комбінація методів — у 12,5%. Паліативні втручання використані у 2,7%, не оперовані 9,6% хворих.

6. Умовою радикального лікування АВМ є її тотальне транскраніальне видалення, досягнуте у 88,3% операціях, або повне „вимкнення” при ендоваскулярній емболізації або тромбуванні, досягнуте у 24,5% хворих після внутрішньосудинних втручань, але остаточна оцінка результату хірургічного лікування АВМ в різні строки після розриву ґрунтується на комплексному аналізі результатів контрольної АГ та динаміки неврологічно-клінічних показників з огляду на показник якості життя.

7. Проведене за розробленими клінічними показаннями хірургічне лікування АВМ півкуль великого мозку дозволило отримати хороші — у

Таблиця 9. Оцінка результатів хірургічного лікування АВМ півкуль великого мозку після їх розриву

Ангіографічна характеристика операційного втручання	Клінічна характеристика загального стану (якість за ШКГ)	Неврологічна характеристика проявів АВМ	Якість життя (загальна характеристика)
Тотальне інтраопераційне видалення АВМ Тотальне (субтотальне) ендovаскулярне вимкнення АВМ Часткове ендovаскулярне вимкнення АВМ (зменшення факторів ризику повторних розривів) Неповне інтрацраніальне видалення АВМ Рецидив АВМ АВМ, що функціонує в процесі консервативного лікування	I. Задовільний (15 балів) II. Помірно тяжкий (13-14 балів) III. Тяжкий (9-12 балів)	A. Відсутній неврологічного дефіциту B. Регрес вогнищевих неврологічних симптомів B. Стабільні прояви (відсутній регрес) вогнищевих неврологічних симптомів G. Поглиблення або виникнення нових неврологічних симптомів	Збережена Знижена Втрачена
Варіанти оцінки результату			
Хороший	A (I, II; 1, 2)	B (I, II; 1, 2)	
Задовільний	A (I, II; 3)	B (I, II; 3)	
Незадовільний	B (I, II, III; 1, 2, 3, 4, 5, 6) Г (I, II, III; 1, 2, 3, 4, 5, 6)	A (I, II, III; 4, 5, 6)	B (I, II, III; 4, 5, 6)
Невизначений	Відсутність хірургічного лікування		

77 (53,8%) пацієнтів, задовільні — у 13 (9,6%), незадовільні — у 41 (26,9%), невизначені — у 14 (9,7%) результати; незадовільні результати у 26,9% хворих зумовлені тяжкістю перебігу захворювання, неврологічним статусом хворого та даними нейровізуалізації, взятими за критерій ефективного лікування.

Список літератури

1. Гайдар Б.В. Практическая нейрохирургия. — СПб: Гиппократ, 2002. — С.329–371.
2. Гельфенбайн М.С, Крылов В.В. Особенности инструментальной диагностики разорвавшихся сосудистых мальформаций головного мозга // Нейрохирургия. — 2000. — №3. — С.56–60.
3. Дзяк Л.А., Зорин Н.А. Артериальные аневризмы и артерио-венозные мальформации головного мозга. — Днепропетровск: Корни, 2003. — 137 с.
4. Зорин М.О. Артериовенозні мальформації головного мозку. — Дніпропетровськ.: Пороги, 1998. — 33 с.
5. Крылов В.В., Ткачев В.В., Добровольский Г.Ф. Микрохирургия аневризм виллизиевого многоугольника. — М.: Антидор, 2004. — 160 с.
6. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — С. 397–557.
7. Лебедев В.В., Крылов В.В., Шелковский В.Н. Клиника, диагностика и лечение внутричерепных артериальных аневризм в остром периоде кровоизлияния. — М.: Медицина, 1996. — 116 с.
8. An integrative approach to vascular malformations of the brain // The Rasmussen Lecture, Montreal Neurological Institute. — Montreal: , McGill University, 1995.
9. Drake C.G. Cerebral arteriovenous malformations. Considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases // Clin. Neurosurg. — 1979. — V.26. — P.145–208.
10. Fiorella D., Albuquerque F.C., Woo H.H. et al. The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations // Neurosurgery. — 2006. — V. 59. — P 163–177.
11. Pollock B.E., Brown R.D. Management of cysts arising after radiosurgery to treat intracranial arteriovenous malformations // J. Neurosurg. — 2001. — V.49, N2. — P. 259.
12. Steig Ph.E. Arteriovenous malformations: complex lesion-comprehensive therapy. // N.Y. Presbir.hosp. lecture, 2003.
13. Wilkins R.H. Natural history of intracranial vascular malformations. A review // Neurosurgery. — 1985. — V.16. — P.421–430.
14. Wilkins R.H. Natural history of intracranial vascular malformations: a review // Neurosurgery. — 1985. — V.16. — P. 421–430.
15. Yasargil M.G. Pathological considerations // Microsurgery. AVM of the brain: History, embryology, pathologic considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy / Ed. M.G. Yasargil. — N.Y.: Thieme Med. Publ. Inc., 1987. — V.3A. — P.49–211.

Лечение артерио-венозных мальформаций полушарий большого мозга после их разрыва. Сроки, методы, результаты

**Яковенко Л.Н., Яцук В.А.,
Литвак-Шевкопляс С.О., Мороз В.В.**

Представлены результаты хирургического лечения артерио-венозных мальформаций (АВМ) полушарий большого мозга в разные сроки после их разрыва у 145 больных. Следствием разрыва АВМ разной локализации были внутримозговые кровоизлияния (46,2%), менее часто — вентрикулярные и сочетанные геморрагии. Показания к хирургическому лечению установлены у 132 больных: 60 из них оперированы транскрианально, 49 — эндоваскулярно с разной степенью выключения АВМ из кровотока, у 18 — применено последовательное комбинированное лечение.

Полученные результаты проанализированы в зависимости от локализации и гемодинамических особенностей АВМ, сроков их разрыва, неврологических проявлений, технологии оперативных вмешательств.

Хорошие результаты хирургического лечения отмечены в 53,8%, удовлетворительные — в 9,6% наблюдений, неудовлетворительные и неопределенные результаты, которые не сопровождались существенным улучшением качества жизни — в 36,6%.

Treatment of cerebrum hemispheres arterio-venous malformations after their rupture.

Terms, methods, results

**Yakovenko L.N., Yatsyk V.A.,
Lytvak-Shevkopias C.O., Moroz V.V.**

Result of surgical treatment to cerebral AVM with different terms of ruptures in 145 are cases presented. Consequences of AVM ruptures are intracerebral hemorrhage (46,2%) and ventricular and combined hemorrhage in the minority. Evidence for surgical treatment was determined in 132 cases: 60 patients were operated on transcranial, 49 — endovascular with various ranges of reduction and in 18 — combined treatment was applied.

The results were analyzed depending on location and hemodynamical peculiarities of AVM: diagnosed terms of rupture, their neurological presentations, technology of surgical intervention. Good results after surgical treatment were registered in 53,8% cases; satisfactory in 9,6%; unsatisfactory and overlooked, that were not accompanied by improving of patient's quality of life in 36,6%.

УДК 616.133.33+616.145.11/.13]-007.1:616.8-072.7

Динаміка показників ультразвукових та електрофізіологічних досліджень на етапах хірургічного лікування хворих з епілептиформним типом перебігу артеріо-венозних мальформацій головного мозку

Векслер В.В., Чеботарьова Л.Л.**Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна**

У 28 хворих (4 дітей і 24 дорослих) з артеріо-венозними мальформаціями (АВМ) тім'яно-скроневої, тім'яно-потиличної та лобової локалізації до операції і після кожного етапу хірургічного втручання проводили діагностичні дослідження. У 19 хворих з АВМ без внутрішньомозкового крововиливу здійснено поетапну ендоваскуллярну емболізацію; у 9 хворих з АВМ, ускладненими внутрішньомозковими гематомами, проведено комбіноване лікування.

Визначено діагностичну цінність критеріїв транскраніального дупплексного сканування (ТКДС). За наявності малих АВМ лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) у живлячій артерії не завжди перевищує норму. За великих АВМ, які живляться, як правило, з кількох судинних басейнів, відзначені збільшення ЛШК по всіх інтракраніальних артеріях, зниження індексів пульсації (PI), реактивності (RI) та цереброваскулярного резерву (ЦВР), розлади ауторегуляції, значні зміни на ЕЕГ. Застосування комп'ютерної ЕЕГ (КЕЕГ) в діагностичному комплексі у хворих з АВМ доцільне на всіх етапах комплексного лікування з метою ефективного контролю епілептиформного синдрому.

Ключові слова: *артеріо-венозні мальформації головного мозку, діагностика, ультразвукова допплерографія, комп'ютерна електроенцефалографія.*

Вступ. Діагностика та лікування АВМ головного мозку, які належать до вродженої патології його судин, є складною проблемою сучасної нейрохірургії. Майже у 10% спостережень спонтанні внутрішньочерепні крововиливи зумовлені саме розривом АВМ. Світова статистика свідчить, що в гострому періоді крововиливу радикальне хірургічне втручання може зберегти життя хворого, позбавити його неврологічного дефекту, усунути ризик повторного виникнення крововиливів. У 42–60% неоперованих хворих виникає повторний внутрішньочерепний крововилив, з них 12–25% вмирають, у 18% — виникає епілепсія, у 27% — прогресує неврологічний дефіцит [1, 5, 6]. Частота інвалідизації хворих з геморагічним типом перебігу АВМ досягає 20–30%.

Наявність у хворого хоча б однієї з клінічних ознак АВМ: тривалий головний біль, пульсуючий шум в голові, генералізовані чи фокальні судороги, вогнищеві неврологічні симптоми є приводом для його детального обстеження за рекомендованою схемою [1, 8]: цілеспрямований аналіз даних анамнезу, оцінка вираженості неврологічних симптомів, даних нейровізуалізаційних методів дослідження — комп'ютерної (КТ) та магніторезонансної (МРТ) томографії а також електроенцефалографії (ЕЕГ), ультразвукової допплерографії (УЗДГ) екстракраніальних артерій, транскраніальної допплерографії (ТКДГ). Основним кінцевим методом діагностики

АВМ є церебральна ангіографія (АГ) — інvasiveний метод, застосування якого доцільне при плануванні оперативного або ендоваскуллярного втручання, а також стереотаксичного опромінення. АГ дозволяє точно визначити величину і локалізацію АВМ, артерій, що її кровопостачають, шляхи відтоку та дренування крові у венозну систему. Проте, гемодинамічна інформація, що міститься у серії ангіограм, часто складна для інтерпретації, особливо за наявності кількох судинних басейнів живлення АВМ. З цих позицій важливого значення набуває метод ТКДГ, який дозволяє визначити ЛШК в судинах, що кровопостачають АВМ [2].

З метою вдосконалення діагностики АВМ головного мозку та оцінки ТКДС та КЕЕГ нами проаналізовані дані комплексного клініко-інструментального обстеження хворих з АВМ, яких лікували у судинному відділенні.

Матеріали і методи дослідження. Обстежені 28 хворих, з них 4 дітей (1 — 8 років, 3 — 16 років); 24 дорослих (віком від 18 до 52 років). За локалізацією АВМ хворі розподілені наступним чином: тім'яно-скроневі — у 8, тім'яно-потиличні — у 13, лобові — у 7.

Всі хворі поділені на дві групи: до I групи включені 19 хворих з АВМ без внутрішньомозкового крововиливу, яким проведено оперативне лікування у вигляді поетапної ендоваскуллярної емболізації; до II групи — 9 хворих з АВМ,

ускладненими внутрішньомозковими гематомами, причому спонтанний внутрішньочерепний крововилив був першим клінічним проявом захворювання. Хворим проведено комбіноване лікування: пряма операція без ендоваскулярної, пряма операція та ендоваскулярна, ендоваскулярна. В усіх хворих в анамнезі були відомості про епілептичні напади.

В усіх пацієнтів проведений комплекс діагностичних досліджень: КТ, МРТ головного мозку, церебральна АГ, УЗДГ судин, в тому числі ТКДС, КЕЕГ до операції та після кожного етапу хірургічного лікування. За даними обстеження визначали розміри АВМ, локалізацію, артерії, що їх кровопостачають, шляхи дренування крові.

УЗДГ проводили з використанням апаратів „Siemens Sonoline G50”, „Multigone 500M”. За результатами УЗДГ у спектральному режимі та з використанням кольорового допплерівського картування оцінювали: ЛШК в екстра- та інтрацраніальних відділах сонних і хребтових артерій, венах мозку (вена Розенталя, Галена); стан периферійного опору — за PI; ЦВР — з використанням проб з гіпо- та гіпервентиляцією (IP), за каротидно-компресійним тестом (коєфіцієнт Овершута — КО); зміни кольорової картограми [4].

КЕЕГ проводили за допомогою енцефалографа „Galileo Planet 200” (Біомедика, Італія). Оцінювали загальномозкові зміни, вогнищеві порушення, іритативні явища, наявність судорожної готовності.

Результати та їх обговорення. У хворих I групи до операції за даними УЗДГ ЛШК в артерії, що кровопостачає АВМ, становила 140–280 см/с, у середньому (196 ± 20) см/с, PI був знижений до 0,32–0,57, збільшені венозна пульсація та ЛШК в дренувальних венах, деформована кольорова картограма (*табл. 1*).

Чутливість ТКДС в діагностиці АВМ становила 92%. Специфічних змін церебральної гемодинаміки за наявності АВМ діаметром менше 2 см не спостерігали.

Після ендоваскулярних втручань у 63% хворих I групи спостерігали позитивну динаміку показників ТКДГ, а саме: зниження ЛШК в аферентних судинах у середньому на 50 см/с, збільшення PI; у 27% — нормалізацію показників; у 10% — відсутність змін показників в динаміці. Під час порівняльного аналізу отриманих даних встановлено вірогідну залежність динаміки показників ТКДГ від розмірів АВМ, кількості шунтувальних судин, обсягу ендоваскулярного втручання.

У 30% хворих I групи за даними КЕЕГ спостерігали помірно виражені загальномозкові зміни, на тлі домінуючого альфа-ритму спалахи тета-хвиль, гострих хвиль, які лише у 50% з них співпадали з локалізацією АВМ. У 70% хворих виявлені значні або грубі загальномозкові зміни, рівень повільнохвильової активності перевищував норму; у 25% — спостерігали вогнищеві зміни, які лише у чверті з них співпадали з локалізацією АВМ. В усіх хворих I групи виявлено іритацію медіобазальних або діенцефально-стовбурових структур, у 40% — елементи судорожної готовності головного мозку. Динаміка показників КЕЕГ наведена у *табл. 2*.

Після операції у I групі показники КЕЕГ нормалізувалися — у 15%, їх позитивна динаміка відзначена у 60%, відсутність динаміки — у 25%, негативну динаміку — не спостерігали.

У хворих II групи до операції виявляли: більш значне збільшення ЛШК у судинах, що кровопостачають АВМ, до 220–300 см/с, зниження PI, збільшення ЛШК та пульсації у венозних судинах, більш виражені зміни картограми, що безпосередньо залежали від зміни ЛШК. Після хірургічного втручання спостерігали зменшення ЛШК у середньому на 80–100 см/с, підвищення або нормалізацію PI — у 45% хворих. У 33% хворих показники мозкового кровотоку нормалізувалися. Зміни церебральної гемодинаміки залежали від розмірів АМВ, об'єму крововиливу, обсягу хірургічного втручання (*табл. 3*).

Таблиця 1. Динаміка показників УЗДГ у хворих з АВМ I групи

Показник	Величина показника	
	до операції	після операції
ЛШК в артеріях, що кровопостачають АВМ, см/с	196±20 (від 140 до 280)	Зниження на 50±20*
PI	0,32–0,57	0,58–0,75
ЛШК у венах, см/с	60±18	40±14%*
Венозна пульсація за візуальною оцінкою	Значна	Зменшення*
Деформація картограми за візуальною оцінкою	Значна	Зменшення*
Зниження ЦВР: КО, IP, PI	Значне	Позитивна динаміка*

Примітка. * — Різниця показників вірогідна у порівнянні з такими до операції ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Дані КЕЕГ у хворих I та II клінічних груп

Показники КЕЕГ	Характеристика показників у групах хворих			
	I		II	
	до операції	після операції	до операції	після операції
Загальномозкові зміни	Помірні — у 30%, значні або грубі — у 70%	Помірні — у 30%, значні або грубі — у 50%	Значні або грубі — в усіх хворих	Значні або грубі — у 70%, зменшилися — у 30%
Іритативні зміни	Значні — у 50%, відповідають локалізації АВМ	Зменшилися або зникли	Значні	Зменшилися
Вогнищеві зміни	У 25%, співпадають з локалізацією АВМ	Зменшилися — у 60%, зникли — у 40%	У 25% епілептиформного характеру	Зменшилися або не змінилися
Судорожна готовність	У 40% хворих	Зменшилася — у 40%, відсутня у 60%	У 70%	Зберіглась — у 25%, відсутня — у 75%

Таблиця 3. Динаміка показників УЗДГ у хворих II групи з АВМ

Показник	Величина показника	
	до операції	після операції
ЛШК в артерії, що кровопостачає АВМ, см/с	210±24 (від180 до 280)	Зниження на 45±20*
PI	0,37–0,48	0,58–0,74
ЛШК у венах, см/с	До 60±25	Зниження*
Венозна пульсація за візуальною оцінкою	Значна	Зберіглася або зменшилася*
Деформація картограми за візуальною оцінкою	Значна	Зменшення*
Зниження ЦВР: КО, IP	Значне	Позитивна динаміка

Примітка. * — Різниця показників вірогідна у порівнянні з такими до операції ($P < 0,05$).

У 30% хворих виявлені повторні крововиливи, динаміка показників УЗДГ була негативною; спостерігали відновлення ознак венозного шунтування.

Загальні результати оперативного лікування хворих II групи за даними клінічного обстеження та УЗДГ можна оцінити так: позитивна динаміка — у 44%; нормалізація показників — у 33%; негативна динаміка — у 23% (подібні результати наводять і інші автори [7]).

Зважаючи на епілептиформний тип перебігу АВМ, нами проведений порівняльний аналіз КЕЕГ у хворих II групи (див. табл. 2). У хворих з геморагічним перебігом АВМ спостерігали значні та грубі загальномозкові зміни, підвищення рівня повільно-хвильової активності. У 25% хворих відзначено вогнищеву епіактивність, яка у 50% з них співпадала з локалізацією АВМ. У 70% хворих спостерігали зниження порогу судорожної готовності або елементи судорожної готовності мозку. В динаміці післяопераційного періоду зберігалися значні та грубі загальномозкові зміни, вираженість вогнищевих порушень зменшувалася. У 25% хворих виявлена судорожна готовність, що не завжди відповідало даним УЗДГ.

Порівнюючи дані УЗДГ та КЕЕГ, можна виділити наступні особливості змін цих показників та чинники, що на них впливають (**табл. 4**). Швидкісні показники кровотоку певною мірою не залежали від локалізації АВМ та вираженості деструктивних змін речовини мозку, натомість, простежувалася чітка залежність від цих чинників показників КЕЕГ.

Наведені такі УЗДГ характеристики кровотоку у хворих з АВМ [3]: ЛШК фонова (169 ± 37) см/с, РІ $0,55 \pm 0,13$, в нормі — відповідно ($114 \pm 0,1$) см/с та $0,77 \pm 0,1$; при гіпервентиляції — ЛШК 154 см/с, РІ $0,67 \pm 0,26$, в нормі — відповідно (80 ± 13)

Таблиця 4. Чинники, що впливають на зміни УЗДГ та КЕЕГ у хворих з АВМ

Чинники	УЗДГ	ЕЕГ
Розміри АВМ	+	+
Локалізація АВМ	-	+
Кількість, артерій, що кровопостачають АВМ	+	-
Ступінь деструктивних змін в тканині мозку	-	+
Обсяг ендоварскулярного втручання	+	-

см/с, та $1,27 \pm 0,27$; при гіперкапнії — ЛШК 190 см/с, РІ $0,47 \pm 0,09$, в нормі — відповідно (142 ± 27) см/с та $0,57 \pm 0,07$. КО у хворих з АВМ становить $1,05 \pm 0,05$, в нормі $1,29 \pm 0,16$. Як свідчать дані табл. 1 і 3, результати цих авторів щодо фонової ЛШК співпадають з нашими приблизно у 75% спостережень.

На підставі аналізу даних літератури та результатів проведеного нами клініко-інструментального дослідження виділені наступні найбільш важливі діагностичні критерії „феномену шунтування” („патерну полегшеної перфузії”) при АВМ.

1. Значне збільшення ЛШК артерії, що кровопостачає АВМ, переважно внаслідок збільшення діастолічної складової.

2. Значне зниження індексів RI, PI — через ураження судинної системи на рівні резистивних судин, які зумовлюють низький рівень циркуляторного опору.

3. Збільшення ЛШК в дренувальних венах та посилення пульсації в них — ознаки так званої „артеріалізації кровотоку”.

4. Патологічне розширення кольорової картограми потоку з багатоколірним патерном — внаслідок турбулентності потоку.

5. Значне зниження ЦВР через відсутність в системі АВМ судин, які мають контрактильні властивості.

6. Чутливість ТКДГ в діагностиці АВМ за виділенням комплексом діагностичних критеріїв становила 89,5%, специфічність — 93,3%, точність (безпомилковість) — 90,8% [1, 2]. За наявності великих АВМ, що отримують кров з кількох судинних басейнів, відзначають розширення судин артеріального кола великого мозку, збільшення ЛШК по всіх інтрацраніальних артеріях, зниження RI та PI, виражене зниження ЦВР, порушення ауторегуляції [2].

Наші дані узгоджуються з даними інших дослідників [2] щодо відсутності істотних змін ЕЕГ у хворих з АВМ, які не супроводжуються крововиливами, або реєстрації так званих „межевих” змін між нормою і патологією: дифузних нерегулярних тета-коливань, які за амплітудою не перевищують нормального альфа-ритму, та загострених хвиль. При великих АВМ реєструють більш грубі і локальні зміни, очевидно, зумовлені пошкоджуючим впливом на речовину мозку сильної пульсації патологічного утворення [9].

Висновки. 1. Визначено діагностичну цінність наступних критеріїв ТКДС: висока ЛШК та зниження РІ в артеріях, що кровопостачають АВМ; ЦВР в басейні артерії, що кровопостачає АВМ, при використанні гіпо- та гіпервентиляційної проб та каротидно-компресійного тесту; збільшення ЛШК та зниження РІ в гомолат-

ральній внутрішній сонній і хребтовій артеріях на шиї; зміни кольорової картограми.

2. При малих АВМ (діаметром до 2 см) не завжди спостерігають збільшення ЛШК понад нормальні величини в артерії, що кровопостачає АВМ. Великі АВМ, що, як правило, живляться з кількох судинних басейнів, супроводжуються збільшенням ЛШК по всіх інтрацраніальних артеріях, з зниженням індексів РІ, RI, ЦВР порушенням ауторегуляції, значними змінами показників ЕЕГ.

3. Застосування ТКДС в комплексі діагностичних методів у хворих без внутрішньомозкового крововиливу та за відсутності прямих показань до проведення АГ збільшує можливості ранньої діагностики АВМ.

4. Застосування КЕЕГ в діагностичному комплексі у хворих з АВМ доцільне на всіх етапах комплексного лікування з метою ефективного контролю епілептиформного синдрому.

Список літератури

1. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Голик В.А., Скребец Ю.Ю. Артериальные аневризмы и артерио-венозные мальформации головного мозга. — Днепропетровск: Пороги, 2003. — 137 с.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 104 с.
3. Кривошапкин А.Л., Мелиди Е.Г., Фонин В.В. и др. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга // Материалы ежегодной науч.-практ. конф. — Омск: Изд-во ОмГПУ, 2000. — С.37–39.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Аномалии, деформации, пороки развития // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. — М.: ВИДАР, 1997. — Т.4. — С.272–275.
5. Никитин П.И., Паляница В.С., Семенютин В.Б. Принципы хирургического лечения больных с церебральными артериовенозными мальформациями // Нейрохирургия. — 2000. — №4. — С.28–34.
6. Хачатрян В., Самочерных К., Ходоровская А., Турсунов А. Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций у детей // Материалы 4 съезда нейрохирургов России. — М., 2006, — С. 301.
7. Цімейко О.А., Гончаров О.І. Динаміка змін мозкового кровотоку у хворих після ендоварскулярного виключення артеріовенозних мальформацій головного мозку // Укр. радіол. журн. — 2001. — №4. — С.378–382.
8. Ciurea A.V., Tascu A., Coman T.C. et al. Intracranial arteriovenous malformations, multimodal treatment // Материалы 4 съезда нейрохирургов России. — М., 2006. — С.244.
9. Veznedaroglu E., Andrews D.W., Benitez R.P. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of large arteriovenous malformations with or without previous partial embolization // Neurosurgery. — 2004. — V.55. — P.519–531.

**Динамика показателей ультразвуковых и
электрофизиологических исследований на
этапах хирургического лечения больных
с эпилептиформным типом течения
артериально-венозных мальформаций
головного мозга**

Векслер В.В., Чеботарева Л.Л.

У 28 больных (4 детей и 24 взрослых) с артерио-венозными мальформациями (AVM) теменно-височкой, теменно-затылочной и лобной локализации до операции и после каждого этапа хирургического вмешательства проводили диагностические исследования. У 19 больных с AVM без внутримозгового кровоизлияния осуществлена поэтапная эндоваскулярная эмболизация; у 9 больных с AVM, осложненными внутримозговыми гематомами, проведено комбинированное лечение.

Определена диагностическая ценность транскраниального дуплексного сканирования. При малых AVM линейная скорость кровотока в питающей артерии не всегда превышает норму. При больших AVM, питающихся, как правило, из нескольких сосудистых бассейнов, отмечены увеличение линейной скорости кровотока по всем интракраниальным артериям, снижение индексов пульсации и реактивности, цереброваскулярного резерва, нарушение ауторегуляции, значительные изменения на ЭЭГ. Применение компьютерной ЭЭГ в диагностическом комплексе у больных с AVM целесообразно на всех этапах комплексного лечения в целях эффективного контроля эпилептиформного синдрома.

**Dynamics of ultrasound and
electrophysiological parameters in patients
with epileptic clinical type of cerebral AVM
before and after surgical treatment**

Veksler V.V., Chebotaryova L.L.

Diagnostic investigations were performed in 28 patients (4 children and 24 adults) with cerebral arteriovenous malformation (AVM) of parieto-temporal, parieto-occipital and frontal localization. Instrumental examinations were performed before the operation and on each stage of surgical treatment. The following types of neurosurgical treatment were applied: operations with repeated endovascular embolisation (in 19 patients with AVM without cerebral haematoma); direct surgery without endovascular technique; direct operation followed by endovascular embolisation; endovascular interventions alone (in 9 patients with AVM, complicated by cerebral haematoma).

The diagnostic value of TCDS-criteria in patients with AVM has been estimated. The blood velocity (VPS) in feeding artery did not increase in almost 50% of patients with small AVM. Large AVM, which usually fed from different vascular sources, accompanied by increase of VPS in all intracranial arteries, decrease of PI, RI, CVR values, impairment of the blood flow autoregulation; significant changes on EEG. Use of the digital EEG in diagnostic of patients with cerebral AVM state is indicated for the purpose of epileptiform syndrome effective control during the treatment.

Коментар

**до статті Векслер В.В., Чеботарьової Л.Л. "Динаміка показників ультразвукових та
електрофізіологічних досліджень на етапах хірургічного лікування хворих з епілептиформним
тиром перебігу артеріо-венозних мальформацій головного мозку"**

Стаття присвячена актуальній проблемі нейрохірургії — діагностиці з використанням неінвазивних методик артеріо-венозних мальформацій (AVM) головного мозку, які протягом певного часу можуть не проявлятися клінічно, у 50% хворих їх першою ознакою є інтракраниальний крововилив. Після геморагії 12–25% хворих вмирають, 20–30% — стають інвалідами. Авторами статті представлений і проаналізований значний клінічний матеріал, детально висвітлені ультразвукові критерії діагностики церебральних AVM, визначено їх практичну цінність. Не заперечуючи основної ролі ангіографії (АГ) у діагностиці AVM головного мозку, слід визнати, що АГ не дозволяє одержати повноцінну інформацію про особливості кровотоку (гемоциркуляції) в судинах, що формують AVM, особливо за умови кровопостачання з суміжних артеріальних басейнів. Автори статті наголошують також на важливості ультразвукових досліджень для оцінки стану периферійного опору, цереброваскулярного резерву, механізмів ауторегуляції мозкового кровотоку.

У статті наведені також результати ЕЕГ хворих з AVM до і після операції — ендоваскулярної емболізації. Доведено, що, хоча зміни ЕЕГ не є специфічними для AVM, застосування комп’ютерної ЕЕГ в комплексі діагностичних методів доцільне на всіх етапах комплексного лікування хворих з метою адекватного контролю епісідому.

Розглядати представлений матеріал можна і в іншому аспекті. Щорічна потреба у хірургічних втручаннях в Україні з метою попередження та лікування церебрального інсульту, зумовленого розривом AVM головного мозку, за наявності клінічних симптомів інтракраниального крововиливу становить 500–800 (Ю.П. Зозуля, 2005). Безумовно, запропоноване авторами статті вдосконалення діагностичних критеріїв AVM головного мозку та обґрунтування їх більш широкого та цілеспрямованого використання мають важливе значення не тільки для лікарів-нейрохірургів, а й неврологів, до яких по допомогу звертаються такі хворі, лікарів функціональної діагностики та спеціалістів з УЗД.

*M.P. Костюк, канд. мед. наук,
ст. наук. співроб. Інституту нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*

УДК 616.133.33–007.64:617.731:616.8–085.83/.84–089.168.1

Відновна терапія нейроофтальмологічних розладів у хворих, оперованих з приводу аневризми судин головного мозку

**Жданова В.М., Задоянний Л.В., Скорохода І.І.,
Єгорова К.С., Нурідін Шахін**

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Проаналізовані закономірності відновлення окорухових порушень (ОРП) та розладів зорових функцій (РЗФ) у 210 хворих з аневризмою судин головного мозку. Використання запропонованого комплексу відновного лікування хворих після операції сприяло значному поліпшенню їх стану.

Ключові слова: артеріальні аневризми, субарахноїдальний крововилив, окорухові порушення, розлади зорових функцій, відновне лікування.

Вступ. Незважаючи на значні успіхи фундаментальних досліджень в галузі цереброваскулярної патології, на початку ХХІ століття порушення мозкового кровообігу є найважливішою медико-соціальною проблемою всіх економічно розвинутих країн світу [1, 3, 7, 8, 12]. Інтрацраніальні аневризми виявляють у 0,5–6% пацієнтів, в основному працездатного віку. Від 80 до 90% — це мішкоподібні аневризми, які є однією з найчастіших причин виникнення субарахноїального крововиливу (САК) [2]. Внутрішньочерепні крововиливи, спричинені аневризмою, виявляють з частотою 6–16 на 100 000 населення за рік, вони характеризуються високою летальністю та інвалідизацією. В Україні такі крововиливи відзначають майже у 7 000 хворих щороку. Частота САК, спричиненого розривом численних аневризм судин головного мозку, становить 3–34%. За даними статистики, з 5 хворих після розриву аневризми вмирають 3, в 1 встановлюють інвалідність і лише 1 має шанс одужати. Інвалідизація після інсульту посідає перше місце серед можливих причин втрати працездатності, до роботи повертаються приблизно 20% пацієнтів, з них одна третина — соціально активного віку [4, 5, 9, 11].

Найбільш частими клінічними симптомами аневризм судин головного мозку є ОРП та РЗФ. ОРП супроводжуються обтяжливим для хворих двоїнням в очах, запамороченням, головним болем, хиткістю під час ходьби, нудотою. РЗФ також значно погіршують якість життя пацієнтів, адже, 90–95% всієї інформації надходить до людини через зоровий аналізатор [6].

Покращання нейрохірургічної техніки, досягнення сучасної анестезіології та реаніматології дозволяють успішно оперувати хворих з аневризмою судин головного мозку, проте відновлення окорухових та зорових функцій після операції інколи не відбувається або відбувається дуже повільно. Це є основною причиною

інвалідизації хворих. Тому питання розробки і вдосконалення ефективних патогенетично обґрунтovаних методів відновного лікування хворих після операції з приводу аневризми судин головного мозку є актуальним.

Мета. Вивчити особливості відновлення окорухових та зорових функцій у хворих після операції з приводу аневризми судин головного мозку. Покращити якість життя хворих після операції шляхом удосконалення методів відновної терапії.

Матеріали і методи дослідження. В основу роботи покладені результати вивчення закономірностей відновлення окорухових та зорових функцій шляхом аналізу клінічних, нейроофтальмологічних, ангіографічних показників, даних комп’ютерної (КТ) та магніторезонансної (МРТ) томографії, одержаних під час обстеження 210 хворих, яких лікуванні в клініці за період з 1990 до 2005 р. Більшість обстежених — 146 (69,5%) були жінки віком від 24 до 68 років, у середньому 48 років.

З метою отримання об’єктивних критеріїв тяжкості ураження III, IV, VI черепних нервів та динаміки відновлення уражених функцій проведено комплексне обстеження хворих, яке включало клініко-неврологічний огляд, вимірювання кута косоокості за методом Гіршберга та на синоптофорі, за допомогою периметра та за шкалою Медокса. Рухливість очного яблука вимірювали на периметрі за методом С.С. Головіна. Досліджували функцію зору: гостроту та поля зору, офтальмоскопію очного дна, поріг електричної чутливості та критичної частоти мерехтіння фосфену.

Результати та їх обговорення. Основними клінічними симптомами аневризми внутрішньої сонної артерії (ВСА) у хворих були ураження III, IV, VI черепних нервів, що клінічно проявлялись ОРП, а також ураження II нерва, що спричиняло РЗФ. ОРП у вигляді дисфункції III черепного нерва відзначені у 174 пацієнтів,

VI нерва — у 13, поєднане ураження III, IV, VI черепних нервів — у 23. Праворуч дисфункцію спостерігали у 132 (62,9%), ліворуч — у 78 (37,1%) пацієнтів. РЗФ у вигляді зниження гостроти зору та порушення полів зору виявлені у 35 (16,7%) пацієнтів.

ОРП виникли у 172 (81,9%) хворих після САК, в тому числі після першого САК — у 138 (65,7%), другого — у 31 (14,8%), третього — у 3 (1,4%). Розрив аневризми частіше виникав у ранкові та вечірні години, близько 9, 21-ї та 3-ї. Заслуговує на увагу сезонна закономірність виникнення патології з двома основними піками — в березні та вересні.

Пухлиноподібний тип перебігу аневризми судин головного мозку відзначений у 38 (18,1%) пацієнтів, САК у них не було, ОРП та РЗФ прогресували поступово, протягом 1–6 міс.

Хворим проведено обстеження головного мозку, основними методами діагностики САК були КТ, селективна церебральна ангіографія за Сельдингером, у деяких хворих — МРТ-ангіографія.

Внутрішньочерепні аневризми були трьох морфологічних типів: мішкоподібні — у 191 хворого, фузiformні — у 16, розшаровуючі — у 3. Найчастіше ОРП та РЗФ спостерігали у хворих з мішкоподібними аневризмами. Фузiformні аневризми виявляли на основній артерії, вони рідко супроводжувались САК, частіше проявлялись розладами функцій черепних нервів. Розшаровуючі аневризми внутрішньочерепного відділу ВСА виявлені у 3 хворих.

У 194 (92,4%) хворих артеріальні аневризми (АА) локалізувались в басейні сонних артерій, у 16 (7,6%) — у вертебробазиллярному. В басейні сонних артерій аневризми спостерігали частіше на задній сполучній артерії — у 132 (68%) хворих, у каротидноофтальмічному басейні — у 56 (29%), в ділянці передньої сполучної артерії — у 6 (3%). Розміри аневризм були різні: маленькі, або міліарні (діаметром до 3 мм) — відзначені у 8 хворих, середньої величини (від 4 до 15 мм) — у 161, великі (16–25 мм) — у 27, гіантські (понад 25 мм) — у 14.

У хворих з аневризмами передньої сполучної артерії спостерігали порушення полів зору та головний біль фронтоорбітальної локалізації. Аневризми ВСА в ділянці печеристого синуса проявлялись однобічним ураженням III, IV, VI черепних нервів.

Характерними були симптоми ураження окорухового нерва, спричиненого АА ВСА, які локалізувались поблизу відходження задньої сполучної артерії. Нервові волокна, що іннервують м'яз, який піднімає верхню повіку та сфінктер зіниці, йдуть у складі III нерва поверхнево, тому за його парезу, спричиненого аневризмою,

спостерігали мідріаз та птоз, тоді як за ішемічного ураження III нерва (наприклад, при цукровому діабеті) — характерний міоз.

Офтальмічні аневризми характеризувалися псевдотуморозним перебігом, вони зумовлювали компремування зорового нерва, його первинну атрофію, подразнювали першу гілку трійчастого нерва, спричиняли напади офтальмічної мігрені (інтенсивного пульсуючого болю в очному яблуці, що супроводжувався слезотечею), а також тимчасові обнубеляції.

При локалізації АА в ділянці супракліноїдної частини ВСА симптоми ураження III черепного нерва залежать від розташування аневризми, її розмірів, а також характеру крововиливу, що виникав при її розриві. Ураження III нерва, як правило, спостерігали при локалізації АА у місці відходження зовнішньої сонної артерії (ЗСА), воно притаманне великим та гіантським аневризмам, що спричиняють стискання корінця нерва. Проте, дисфункція III нерва частіше залежить від спрямованості тіла та дна аневризми. У хворих з порушеннями функції III черепного нерва АА локалізувалися на задньо-латеральній — у 105 (79,5%) хворих та задній — у 27 (20,5%) стінці ВСА у місці відходження ЗСА внаслідок щільного прилягання дна аневризми до корінця нерва. Під час оперативного втручання виявляли втиснення, деформацію корінця III нерва, дрібновогнищеві крововиливи в корінець, виражений спайковий процес у місці локалізації окорухового нерва на основі черепа.

Хворі з РЗФ умовно розподілені на три групи. Причиною РЗФ у вигляді зниження гостроти зору у 9 хворих були гіантські мішкоподібні аневризми в системі передньої мозкової та передньої сполучної артерій, що зумовлювали порушення гемодінаміки в оптохіазмальній ділянці. У цих пацієнтів спостерігали зниження гостроти зору до сотих одиниць, у 3 — до нуля на боці аневризми. У 4 хворих відзначений хіазмальний синдром з темпоральною геміанопсією на одному оці або гетеронімною бitemporальною геміанопсією з подальшою низхідною або первинною атрофією зорового нерва.

До другої групи включені 6 пацієнтів з мішкоподібними аневризмами в каротидно-офтальмічному сегменті ВСА. У 4 хворих відзначена повна сліпота на боці аневризми. Причиною зниження гостроти зору була недостатність кронообігу в цьому басейні після САК (у 3 хворих) або поступове зниження гостроти зору внаслідок хронічної недостатності кронообігу (в 1).

Третя група — 8 хворих з РЗФ від нуля (у 3 пацієнтів) до сотих та десятих (у 5) внаслідок порушення кронообігу в зоровому нерві з виникненням ішемічної невропатії.

Слід зазначити, що у хворих першої та другої груп відзначена проста або низхідна

атрофія зорових нервів; у хворих третьої групи — вторинна атрофія зорових нервів внаслідок ішемії та набряку.

Окремо виділена група з 12 пацієнтів, у яких виявлений гіпертензивний синдром внаслідок розриву аневризми та внутрішньочерепного крововиливу. У них спостерігали застійні диски зорових нервів різної вираженості. Після усунення причини гіпертензії шляхом оперативного втручання відзначений регрес застою з збереженням зорових функцій.

Хворим здійснене мікрохірургічне або ендovаскулярне вимкнення аневризми з кровотоку. З мікрохірургічних технологій застосовували: кліпування шийки аневризми, обортання, треппінг. АА вимикали з використанням балон-катетерів та спіралей, а також виконували комбіновані операції. Вибір методу оперативного втручання залежав від стану хворого, анатомічних особливостей судин головного мозку, локалізації та розмірів АА.

Кліпування шийки аневризми — “золотий стандарт” в лікуванні АА [3, 4]. За допомогою цього методу АА вимкнена з кровотоку у 182 (86,7 %) хворих. Аспірація крові з аневризматичного мішка сприяла зменшенню аневризми та забезпечувала можливість накладення кліпса у хворих за широкої шийки аневризми та за наявності гіантської аневризми.

Обортання АА не було метою нейрохірургічної операції, проте, у 10 (4,8 %) хворих воно виявилося єдино можливим виходом з ситуації, коли аневризма мала коротку й широку шийку. АА обортали хірургічною марлею та скроневим м'язом.

Треппінг — оклюзія судини, що несе аневризму, проксимальніше та дистальніше її шляхом лігування, або накладення кліпса (під час прямого хірургічного втручання), або застосування віddіляючих балон-катетерів (під час ендovаскулярного втручання). Цей метод використаний у хворих з фузиформними гіантськими аневризмами. Основною умовою виконання деконструктивних операцій є наявність достатнього колатерального кровообігу. Ендovаскулярний метод вимкнення АА з кровотоку застосований у 18 (8,5%) хворих.

Курс відновлення ОРП та ПЗФ призначали в ранньому післяопераційному періоді (на 3-тю-7-му добу). Він був патогенетично обґрунтований і включав медикаментозну терапію та фізіотерапевтичні методи. Комплексне відновлення лікування проводили протягом 2–3 тиж. У 68 хворих проведений один курс лікування, у 126 — два курси, у 16 — три курси. Повторні курси призначали з інтервалом 2–3 міс.

Призначали препарати, що покращують загальний кровообіг у тканині мозку та мікроциркуляцію (кавіnton, трентал, мілдронат та ін.).

Застосовували стимулятори обмінних процесів у нервовій тканині, насамперед, ноотропні препарати, вітамінотерапію. З метою покращання провідності використовували антихолінестеразні препарати (прозерин, нейромедин).

У 7 хворих в комплексі лікування застосований препарат нуклео ЦМФ форте за схемою: три ін’екції внутрішньом’язово, потім — всередину протягом 2 тиж. Ми вирішили застосовувати цей препарат, спираючись на дані літератури та беручи до уваги його механізм дії [10]. Нуклео ЦМФ форте містить фізіологічні пірамідинові нуклеотиди. Його призначали з метою покращання синтезу нуклеїнових кислот та процесів мієлінізації у хворих з паралічом окорухового (III) і відвідного (VI) черепних нервів. Перші результати у невеликої кількості хворих обнадійливі. З огляду на це, треба провести подальше дослідження в цьому напрямку.

З фізіотерапевтичних методів у хворих з РЗФ застосовували: електрофорез аскорбінової та нікотинової кислот трансорбітально, трансорбітальну електростимуляцію зорових нервів. У хворих з ОРП проводили ультразвукову терапію в імпульсному режимі параорбітально та нейром’язову електростимуляцію окорухових нервів.

Критерієм оцінки відновлення зорових функцій було визначення гостроти зору, поля зору, порогу електричної чутливості та критичної частоти мерехтіння фосфену. Покращання зору не відзначено у 10 хворих з амаврозом. У хворих з частковою атрофією зорових нервів та вихідною гостротою зору 0,1–0,2 спостерігали покращання зору різного ступеня. Гострота зору у них збільшилася до 0,2–0,5. При цьому покращились показники порогу електричної чутливості та критичної частоти мерехтіння фосфену.

Динаміка відновлення окорухових функцій залежала, насамперед, від тривалості їх порушення. Так, у хворих з ОРП, що існували протягом 3–6 міс до початку лікування, цей процес відбувався повільно, і функція відновилася лише частково. Кращі результати одержані, коли хворих прооперували вчасно, до виникнення необоротних змін в нервово-м’язовому апараті ока. Динаміка відновлення уражених функцій у хворих, оперованих з використанням різних методів, суттєво не відрізнялась.

Всі пацієнти після завершення гострої стадії інсульту повинні мати вільний доступ до ранніх спеціалізованих методів відновлення лікування. Відновне лікування необхідно проводити до досягнення позитивних результатів. Наш досвід вказує, що позитивна динаміка за наявності ОРП можлива у строки 1–1,5 року після їх виникнення. Як правило, пацієнтам проводили 2–3 курси комплексного медикаментозного та

фізіотерапевтичного лікування протягом 2–3 тиж з перервою 2,5–3 міс.

Таким чином, запропонований комплекс лікування хворих з ОРП та частковими РЗФ в післяопераційному періоді необхідний та високоекспективний. Проте, за повної атрофії зорових нервів лікування безперспективне. Це свідчить про необхідність ранньої діагностики захворювань зорового аналізатора, своєчасного виявлення та усунення основної причини, що зумовлює порушення зорових функцій — судинної патології головного мозку. Також необхідний пошук нових, високоекспективних методів лікування атрофії зорових нервів та окорухових розладів. Запропонований нами комплекс відновного лікування сприяє більш повному відновленню порушених функцій. Цей комплекс можна рекомендувати для широкого застосування в спеціалізованих лікувальних закладах у хворих з даною патологією.

Висновки. 1. При локалізації АА клінічні прояви ОРП та РЗФ залежать від розташування аневризми, її розмірів, характеру крововиливу, що виникає при її розриві. Наявність дисфункції III черепного нерва залежить від спрямованості тіла та дна аневризми.

2. У хворих з АА спостерігають як просту (низхідну) атрофію зорових нервів, так і вторинну, внаслідок набряку та ішемії зорових нервів. При своєчасному усуненні причини гіпертензії шляхом оперативного втручання відбувається регрес застою з збереженням зорових функцій.

3. Одним з визначальних показників динаміки відновлення зорових функцій є тривалість існування їх розладів. Кращі результати одержані, коли хворих вчасно оперували, до появи необоротних змін в нервово-м'язовому апараті ока. Динаміка відновлення порушених функцій при використанні різних методів лікування суттєво не відрізняється.

4. Лікування хворих з ОРП та РЗФ слід розпочинати в ранній післяопераційний період. Лікування повинне бути комплексним, з використанням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів.

5. Застосування ультразвукової терапії в імпульсному режимі параорбітально, нейром'язової електростимуляції окорухових нервів, трансорбітальної електростимуляції зорових нервів та трансорбітального електрофорезу аскорбінової та нікотинової кислот сприяє значному покращанню функцій черепних нервів, регресу ОРП та РЗФ. Використання запропонованого комплексу відновного лікування сприяє покращанню якості життя хворих після операції.

Список літератури

- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 308 с.
- Зорін М.О., Дзян А.А., Голик В.А. Артеріальні аневризми головного мозку. — Дніпропетровськ: Пороги, 1998. — 42с.
- Лебедев В.В., Крылов В.В., Холодов С.А., Щелковский В.Н. Хирургия аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния. — М.: Медицина, 1996. — 203 с.
- Мартыненко С.Н., Данилов В.И., Исмаилов М.Ф. Внутричерепные артериальные аневризмы // Неврол. вестн. — 2000. — Т.32, вып.1–3. — С.61–72.
- Пронин И.П., Корниенко В.Н., Беловпа Т.В. Диагностика артериальных аневризм сосудов головного мозга в остром и подостром периодах субарахноидального кровоизлияния // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2000. — №3. — С.26–29.
- Соколова О.Н., Дудова Т.Г. Глазные симптомы в диагностике аневризм головного мозга // Врач. — 1994. — №4. — С.15–20.
- Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: Метод. рекомендації / Ю.П. Зозуля, П.В. Волошин, Т.С. Міщенко та ін. — К., 2005. — 64 с.
- Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — Т.1. — 654 с.
- Villani R., De Santis A., Bell L. et al. Mortality and morbidity in patients operated for ruptured intracranial aneurysms // J. Neurosurg. Sci. — 1998. — V.42. — P.101–106.
- Watting B., Heydenreich F., Schalow G. et al. Nucleotide bescheinigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. — 1991. — Bd.46. — S.1371–1373.
- Weimar C., Roth M.P., Zillessen G. et al. German Stroke. Date Bank Collaborators: Complications following acute ischemic stroke // Eur. Neurol. — 2002. — V.48. — P.133–140.
- Wolfe C.D. The impact stroke // Br. Med. Bull. — 2000. — V.56. — P.275–286.

Восстановительная терапия нейроофтальмологических нарушений у больных, оперированных по поводу аневризмы сосудов головного мозга Жданова В.М., Задоянны Л.В., Скорокхода И.И., Егорова К.С., Нуредин Шахин

Проанализированы закономерности восстановления глазодвигательных нарушений и нарушений зрительных функций у 210 больных с аневризмой сосудов головного мозга. Применение предложенного комплекса восстановительного лечения больных после операции способствовало значительному улучшению их состояния.

Rehabilitation treatment of neuroophthalmological disorders in patients operated on the cerebral arterial aneurism Zhdanova V.M., Zadoyanny L.V., Skorokhoda I.I., Egorova K.S., Nuredin Shakhin

The regularity data analysis of oculomotor and visual dysfunctions rehabilitation in 210 patients with cerebral arterial aneurisms were presented. The proposed rehabilitation therapy complex application in such patients during postoperative period lead to considerable improvement of lost functions.

Коментар

до статті Жданової В.М. та співавторів “Відновна терапія нейроофтальмологічних розладів у хворих, оперованих з приводу аневризми судин головного мозку”

Робота присвячена надзвичайно важливій проблемі — відновленню втрачених зорових функцій у хворих з судинною патологією, зокрема, з артеріальними аневризмами судин головного мозку.

Щороку у 7 млн. жителів планети реєструють інсульт, майже 4,5 млн. з них внаслідок цього вмирають [1]. Порівнюючи показники захворюваності на інсульт в Україні з показниками в інших країнах світу, слід відзначити, що в нашій країні захворюваність вища (200 на 100 000 населення) і майже така, як в Росії. Співвідношення геморагічного інсульту до ішемічного становить 1:3,6 (в Росії — 1:4, в розвинутих країнах — 1:7). Отже, судинна патологія є важливою медико-соціальною проблемою у зв'язку з великою поширеністю, значною смертністю та інвалідизацією. Оскільки інвалідизація після інсульту посідає перше місце з усіх причин втрати працевздатності, надзвичайно актуальним є пошук методів відновлення порушених функцій.

Авторами глибоко проаналізовані причини появи окорухових порушень та розладів зорових функцій. Детально висвітлені чинники, що впливають на відновлення функцій. Запропонований комплекс медикаментозного та фізіотерапевтичного лікування, що сприяє значному покращенню якості життя хворих.

1. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку. Журн. Укр. асоц. боротьби з інсультом. — 2006. — №1. — С.3–7.

I.3. Самосюк, професор

зав. кафедрою медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології

Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Коментар

до статті Жданової В.М. та співавторів “Відновна терапія нейроофтальмологічних розладів у хворих, оперованих з приводу аневризми судин головного мозку”

Гострі порушення мозкового кровообігу є причиною смерті від серцево-судинних захворювань майже 30% пацієнтів. В Україні за останні 10 років значно збільшились поширеність судинних захворювань головного мозку і смертність від них. В порівнянні з західноєвропейськими країнами та США, показники смертності від судинних захворювань головного мозку в Україні у 2–5 разів вищі (Ю.П. Зозуля, 1998; С.М. Винничук, 1998; А.С. Сон, 2001). При цьому, за даними різних авторів, артеріальні аневризми (АА) головного мозку виявляють у 1–10% населення (R. Heidrich, 1972; H. Krayenbuhl, 1973; Крилов, 2000), у 20% з них вони є причиною субарахноїдального крововиливу (САК) з високою смертністю або інвалідизацією (J. Duros та співавт., 1991). Близько 70% повторних крововиливів виникають протягом наступних 4 тиж, перебіг їх значно тяжчий від попередніх, летальність при цьому сягає 65–80% (G. Guglielmi, F. Vinuela, 1990; А.С. Сон, 2001). В Україні кількість хворих, яким потрібне нейрохірургічне обстеження і лікування з приводу САК, спричинених розривом аневризми, становить майже 10 000 щороку. Усім хворим з АА головного мозку показане хірургічне лікування.

Автори статті підkreślують, що основними клінічними проявами АА головного мозку є окорухові порушення (ОРП) та розлади зорових функцій (РЗФ), проте, слід відзначити, що АА, як правило, проявляються синдромом САК, а ОРП та РЗФ зумовлені переважаючою локалізацією АА в інфра- та супраклиноїдному сегменті внутрішньої сонної артерії, їх гігантськими розмірами та вторинними ішемічними розладами, які виникають після розриву АА.

Не викликає сумніву актуальність застосування раннього відновного лікування, спрямованого на стабілізацію функції уражених окорухових нервів та зорового аналізатора, з використанням запропонованих авторами статті методів. Хотілося б одержати більш детальну інформацію про нові методики усунення ОРП, їх застосування в нейрохірургічній практиці. Взагалі стаття актуальна, викладений матеріал обґрутований та детально проаналізований. Авторами відзначено важливість проведення саме раннього патогенетичного лікування, яке забезпечує усунення зорових порушень. Проведене дослідження спонукає до комплексного підходу до лікування хворих з АА головного мозку, яке включає хірургічні та фізіотерапевтичні методи.

Стаття актуальна і без сумніву викличе живий інтерес серед нейрохірургів, а особливо невропатологів, зважаючи на сучасні можливості хірургічного лікування АА головного мозку. Отримані авторами результати мають суттєве практичне значення для судинної нейрохірургії та неврології.

*B.B.Мороз, канд. мед. наук.
лікар-нейрохірург клініки судинної нейрохірургії
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України*

УДК 616.711–006.311.03

Веноспондилография как контрольно-диагностический метод при выполнении пункционной вертебропластики

Слынько Е.И., Вербов В.В., Троян А.И., Мороз В.В.

Інститут нейрохірургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН України, г.Киев, Украина

Веноспондилография — метод, с помощью которого можно прогнозировать движение костного цемента при проведении вертебропластики из тела позвонка. При проникновении костного цемента в эпидуральные венозные сплетения возникает компрессия спинного мозга и его корешков, в параспинальные, полую, парную и полунепарную вены — полимеризация цемента в них или эмболия легочной артерии частицами цемента.

У 48 больных в период 2000–2006 гг. выполнена вертебропластика грудного и поясничного отделов позвоночника по поводу гемангиом позвонков, метастатических опухолей, остеопорозных и травматических неосложненных переломов тел позвонков. Всего 48 больным вертебропластика произведена на 59 уровнях. Из них на 12 уровнях — двусторонняя. У 21 больного (I группа) перед вертебропластикой венографию не проводили (вертебропластика проведена на 26 уровнях). У 27 больных (II группа) перед проведением вертебропластики выполнена веноспондилография (на всех уровнях проведена веноспондилография и выполнена вертебропластика тел позвонков в 33 наблюдениях).

Во II группе частота осложнений значительно ниже, чем в I группе — соответственно 3 и 26,9%.

Веноспондилография является важным диагностическим методом, позволяющим прогнозировать выход костного цемента в венозные дренажи тела позвонка. На основе данных веноспондилографии возможно эффективно предотвратить нежелательный выход костного цемента за пределы тела позвонка.

Ключевые слова: *веноспондилография, вертебропластика.*

Первая пункционная вертебропластика выполнена в Европе в 1984 г., однако метод описан только в 1987 г. В Северной Америке метод применен в 1993 и описан в 1997 г. [7]. При ее выполнении выход костного цемента (полиметилметакрилата — ПММА) за пределы тела позвонка, идентифицируемый различными нейровизуализационными методиками, выявляют в среднем в 8,8% наблюдений, клинически значимые осложнения, обусловленные выходом ПММА — менее чем в 4%, однако эти осложнения очень опасны [17].

Выход ПММА за пределы тела позвонка при проведении пункционной вертебропластики возможен по:

- венозным коллекторам позвоночника;
- анатомическим дефектам структуры кортикального слоя тел позвонков при их переломах (патологических или травматических);
- трещинам в истощенных замыкательных пластинках (либо дефектам их структуры) тел позвонков в полость межпозвонковых дисков вследствие высокого давления в шприце в момент введения костного цемента.

Проникновение ПММА в эпидуральные венозные сплетения вызывает сдавление спинного мозга, корешков [8, 15]. Проникновение ПММА в параспинальные, полую, парную и полунепарную вены может привести к его полимеризации в них или к эмболии легочной артерии частицами ПММА [13]. Учитывая, что движение неполимеризованного ПММА из тела позвонка часто происходит по его естественным венозным дренажам, М.Е. Jensen в 1997 г. предложила перед введением в тело ПММА проводить внутрикостную венографию, чтобы предвидеть движение ПММА. По мнению автора, массивное и быстрое дренирование контрастного вещества в эпидуральные вены свидетельствует о необходимости изменить положение иглы при вертебропластике [6]. В США веноспондилографию используют очень широко [11]. Однако некоторые авторы не придают существенного значения веноспондилографии, по их мнению, при ее применении не уменьшается частота осложнений, метод вертебропластики не становится более безопасным [19]. В Европе в настоящее время метод

не применяют [10]. Однако в последнее время появились сообщения европейских авторов о преимуществах использования веноспондиографии перед проведением вертебропластики [5]. Некоторые авторы считают перспективным применение метода только при сосудистых заболеваниях — гемангиомах или обильно васкуляризованных метастатических образованиях [19]. С внедрением кифопластики многие авторы полагали, что, поскольку, в отличие от вертебропластики, при этом методе ПММА вводят под низким давлением, частота осложнений, связанных с попаданием цемента в венозные каналы, будет ниже. Однако при кифопластике частота осложнений составляет от 0 до 9,8% и также включает эмболию легочной артерии при попадании ПММА в венозное русло [18].

Учитывая это, веноспондиография вызывает интерес как метод, потенциально способный видеть движение ПММА из тела позвонка. Разумеется, важна правильная интерпретация полученных данных. Большинство авторов изучает веноспондиографическую картину в теле позвонка и на ближайшем вокруг него расстоянии. Мы обнаружили, что движение контрастного вещества из тела позвонка по магистральным венам, скорость дренирования имеют не меньшее диагностическое и прогностическое значение.

Данное исследование проведено с целью изучения диагностической ценности веноспондиографии в прогнозировании распространения ПММА в вены, дренирующие тело позвонка при пункционной вертебропластике.

Материалы и методы исследования. За период с 2000 по 2006 г. у 48 больных выполнена вертебропластика грудного и поясничного отделов позвоночника. Необходимость проведения вертебропластики была обусловлена гемангиомами позвонков, метастатическими опухолями, остеопорозными и травматическими неосложненными переломами тел позвонков. У всех больных не наблюдали распространения опухоли или части позвонка (в случае переломов) в позвоночный канал. В общей сложности у 48 больных вертебропластика произведена на 59 уровнях. Из них на 12 уровнях вертебропластика выполнялась двусторонне. У 21 больного (I группа) перед вертебропластикой венографическое изучение не проводили. У этих больных вертебропластика проведена на 26 уровнях. У 27 больных (II группа) перед проведением вертебропластики выполнена веноспондиография. У этих больных на всех уровнях в общей сложности проведено 33 веноспондиограммы и выполнено 33 вертебропластики тел позвонков. Состав групп был однороден по нозологическим формам, специальной выборки пациентов не проводили.

Веноспондиография — это контрастирование сосудистой сети тела позвонка и его отростков, в которые проведена инъекция контрастного вещества, и непосредственно дренирующих его вен — эпидуральных вен, прилежащих к нему (в основном передних продольных), межпозвонковых, сегментарных, восходящих поясничных, нижней полой, парной и полунепарной, эпидуральных на расстоянии 1 позвонка выше или ниже позвонка, на уровне которого проводится веноспондиография. М.Е. Jensen эту процедуру описала как внутрикостную венографию. Для выполнения веноспондиографии необходим ангиограф с билланарными рентгеновскими трубками и длительное прослеживание венозной фазы.

В данной работе проведено сравнение двух групп больных: которым не проводились (I группа) и пациентов, которым проводились (II группа) венографические исследования при выполнении вертебропластики. Проведен анализ интерпретации венографических данных, проанализированы особенности изменения техники веноспондиографии в зависимости от этих данных, а также частота осложнений у больных двух групп.

Результаты и их обсуждение.

Техника венографического исследования.

Венографические исследования выполняли после пункции тела позвонка транспедикулярно или парапедикулярно (экстрапедикулярно). Иглу продвигали в место границы передней и средней трети тела позвонка немного эксцентрично. К игле присоединяли гибкую переходную трубку. В качестве контрастного вещества использовали Omnipaque 300. Оптимальным оказалось использование неразведенного контрастного вещества или 75% контрастного вещества и 25% изотонического раствора натрия хлорида. Обычно для одного тела позвонка использовали 10–20 мл контрастного вещества. Применили ангиограф с билланарной флюороскопией и частотой 2–4 снимка в секунду и медленно вводилось контрастное вещество. За одну процедуру выполняли все венографические исследования. Контрастное вещество медленно заполняло тело позвонка, затем одновременно дренировалось из тела позвонка через базально-позвоночную вену в эпидуральные передние продольные, пре- и паравертебральные и далее в сегментарные, парную и полунепарную, восходящие поясничные, полуую вены. Контрастное вещество вводили до тех пор, пока не достигали хорошего контрастирования восходящих поясничных, парной и полунепарной вен, но не более 20 мл. После окончания веноспондиографии в теле позвонка часто визуализировали остатки контрастного вещества. Это особенно типично для мягкотканых опухолей. Чтобы контрастное вещество в теле позвонка не накладывалось на

пятно костного цемента после введения последнего, контрастное вещество “вымывалось” введением 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида. После венографии ПММА смешивали до пастообразной консистенции и вводили в тело позвонка через пункционную иглу. Объем вводимого ПММА колебался от 3 до 9 мл и в среднем составлял 4–5 мл для грудного отдела позвоночника и 5–6 мл — поясничного.

Анализ данных венографии. В соответствии с рекомендациями Американской радиологической ассоциации, мы отмечали следующие особенности веноспондилографии: 1) одностороннее или двустороннее заполнение тела позвонка контрастным веществом, 2) проникновение контрастного вещества через поврежденную замыкательную пластинку или дефект кортикального слоя тела позвонка, 3) прямое сообщение венозной системы позвонка с магистральными венами, 4) стагнация контрастного вещества в теле позвонка, 5) выраженност и ширину базально-позвоночной вены. Дополнительно мы отмечали следующие особенности веноспондилограмм: 1) особенности дренирования контрастного вещества из тела позвонка через базально-позвоночную вену в передние эпидуральные продольные вены; 2) направление дренирования из тела позвонка: а) однонаправленное

в эпидуральные вены, б) одностороннее через радиальные вены в передние наружные позвоночные вены, сегментарные вены и далее в системные вены — полую, восходящие поясничные, парную и полунепарную, в) двунаправленное в эпидуральные и системные вены; 3) контрастирование эпидуральных вен на длительном протяжении; 4) поэтапное или прямое экстравертебральное или эпидуральное дренирование (например: поэтапное экстравертебральное дренирование — из тела позвонка через радиальные вены в передние наружные позвоночные вены, сегментарные вены и далее в восходящие поясничные, а затем парную или полунепарную вены, или дренирование через сегментарные вены в полую или парную/полунепарную вены); 6) быстрое или медленное экстравертебральное дренирование. Магистральными путями дренирования тела позвонка были два направления — экстравертебральные вены, включающие полую, восходящую поясничную, парную и полунепарную вены и эпидуральные вены, включающие, в основном, передние эпидуральные продольные вены, являющиеся частью внутреннего позвоночного венозного сплетения (**рис. 1, табл. 1**).

Проведен анализ сочетания благоприятных и неблагоприятных признаков (**рис. 1**). Идеаль-



Рис. 1. Гемангиома тела L₁ позвонка. а) КТ и МРТ; б) веноспондилография перед выполнением вертебропластики. Прямое эпидуральное дренирование, поэтапное системное дренирование тела. 1, 6 — парная и полунепарная вены, 2 — межпозвонковая вена, 3 — восходящие поясничные вены, 4 — пятно контрастное вещества в теле позвонка, 5 — передние продольные эпидуральные вены; в) 1 — передние продольные эпидуральные вены, 2 — сегментарные вены, 3 — полая вена, 4 — сегментарная вена, 5 — межпозвонковая вена, 6 — пятно контрастное вещества в теле, 7 — передние продольные эпидуральные вены; в) рентгенография во время вертебропластики костным цементом с барием.

Таблица 1. Особенности венографии

Особенности венографии	Количество уровней	Влияние факторов на частоту возможных осложнений
Нарушение структуры венозных каналов тела позвонка		
Проникновение контрастного вещества за замыкателнюю пластинку (в полость межпозвонкового диска)	3	—
Проникновение контрастного вещества за дефект кортикального слоя тела позвонка	2	—
Особенности вен тела позвонка		
Одностороннее заполнение тела позвонка контрастным веществом	8	—
Двустороннее заполнение тела позвонка контрастным веществом	25	+
Стагнация контрастного вещества в теле позвонка	8	+
Направление дренирования из тела позвонка		
Однонаправленное в эпидуральные вены	7	— —
Однонаправленное в системные вены	11	— \ +
Двунаправленное в эпидуральные и системные вены	15	+
Особенности непосредственного венозного дренирования тела позвонка		
Развитая и широкая базально-позвоночная вена	4	— —
Прямое эпидуральное дренирование (сообщение базально-позвоночной вены с передними продольными эпидуральными венами)	6	— —
Поэтапное эпидуральное дренирование (сообщение базально-позвоночной вены с передними продольными эпидуральными венами через ретрокорпоральную вену)	16	+
Развитые и широкие радиальные вены	6	—
Прямое системное дренирование тела позвонка (сообщение широких радиальных вен с сегментарными и далее системными венами)	7	—
Поэтапное системное дренирование тела позвонка (через радиальные вены в передние наружные позвоночные вены, сегментарную вену и далее в системные вены — полую, восходящие поясничные, парную и полунепарную)	19	++
Скорость дренирования крови по магистральным путям		
Контрастирование экстравертебральных вен на длительном протяжении, медленное движение крови	10	++
Быстрое экстравертебральное дренирование, быстрое исчезновение контрастного вещества	16	—
Контрастирование эпидуральных вен на длительном протяжении, медленный кровоток	8	+
Быстрое исчезновение контрастного вещества из эпидуральных вен, быстрый кровоток	14	—

Примечание. “+” — положительный фактор, свидетельствующий, что костный цемент вероятно не выйдет за пределы тела позвонка, в который он введен

“—” — отрицательный фактор, свидетельствующий, что костный цемент может выйти за пределы тела позвонка

ными считали: нормальную структуру венозных каналов тела позвонка, отсутствие экстравазации контрастного вещества; двустороннее заполнение и длительную задержку контрастного вещества в теле позвонка; двунаправленное в эпидуральные и системные вены; поэтапное эпидуральное и системное дренирование тела позвонка; невысокая скорость кровотока. Крайне неблагоприятными считали: нарушение структуры венозных каналов тела позвонка, экстравазацию контрастного вещества; быстрое вымывание контрастного вещества из тела позвонка;

однонаправленное дренирование крови из тела позвонка; прямое системное или эпидуральное дренирование; развитые и широкие радиальные, базально-позвоночную вены; высокую скорость кровотока. Отдельно также анализировали все благоприятные и неблагоприятные факторы.

Если после проведения венографии отмечали отрицательные признаки, мы изменяли положение иглы или метод вертебропластики.

При нарушении структуры венозных каналов тела позвонка (проникновение контрастного вещества за замыкателнюю пластинку или

за дефект кортикального слоя тела позвонка) изменение положения иглы обычно не меняло ситуацию. Мы в таких случаях использовали костный цемент густой консистенции. Обычно рекомендуемая консистенция костного цемента для инъекции в тело позвонка — консистенция зубной пасты. При нарушении структуры венозных каналов использовалась более густая консистенция — консистенция, при которой ПММА уже не капал с конца пробной иглы, а удерживался. Такая консистенция требует создания гораздо более высокого давления в шприце. Если ПММА не входил в тело позвонка с помощью шприца, его вводили мандреном для игры, используемой при вертебропластике ("маркитановский способ"). Несколько раз, заполняя иглу раствором ПММА, проталкивали его мандреном как поршнем. Для такого приема нужен был ПММА с длинным временем полимеризации. Использовали "Codman Cranioplastic" (Johnson and Johnson, Bracknell, England, "Palacos" (Heraeus Kulzer GmbH), которые полимеризуются 17-20 мин. В отличие от них "Osteobond" (Zimmer, Warsaw, Ind) или "Surgical Simplex P" (Stryker-Howmedica, Limerick, Ireland) полимеризуются в течение 5-7 мин. Для адекватной визуализации к ПММА добавляли 30% стерильного порошка бария сульфата, смешивали, а затем добавляли растворитель.

Особенности вен тела позвонка также влияли на технику вертебропластики. Одностороннее заполнение тела контрастным веществом обычно требовало проведения двусторонней вертебропластики. Двустороннее заполнение тела контрастным веществом свидетельствовало в пользу односторонней вертебропластики. Стагнация контрастного вещества в теле была благоприятным фактором, позволявшим использовать достаточно жидкий раствор костного цемента.

Следующие три критерия — направление дренирования контрастного вещества из тела позвонка, особенности непосредственных венозных дренажей тела позвонка, скорость дренирования крови по магистральным путям требовали комплексного анализа.

При однонаправленном дренировании в эпидуральные вены мы старались изменить положение иглы, разместить ее как можно ближе к передним отделам тела позвонка. При развитой и широкой базально-позвоночной вене иглу для вертебропластики необходимо было разместить в латеральных отделах тела, подальше от средней линии, где обычно проходит базально-позвоночная вена. Сочетание однонаправленного и прямого эпидурального дренирования из тела позвонка, развитой и широкой базально-позвоночной вены, быстрой скорости кровотока

требовали размещения иглы в теле как можно латеральнее от базально-позвоночной вены и как можно ближе к передним отделам тела позвонка. Для вертебропластики использовали густой раствор ПММА. Ограничивали объем цемента 3-4 мл. Применяли поэтапное введение ПММА, вводили 1 мл, ожидали несколько минут для полимеризации цемента и блокирования венозных каналов, затем вводили еще 1-3 мл. Цемент проталкивали в тело через иглу мандреном, пользуясь им как поршнем. При поэтапном эпидуральном дренировании и небольшой скорости кровотока, возможно было введение обычной консистенции ПММА при условии размещения иглы латерально и как можно ближе к передним отделам позвонка.

В случае быстрого вымывания контрастного вещества из тела позвонка, развитых и широких радиальных венах, одностороннего и прямого дренирования из тела позвонка в системные вены, быстрой скорости кровотока старались разместить иглу ближе к центру позвонка как в сагittalной, так и аксиальной плоскости, ввести густой раствор ПММА, провести введение порциями, давая возможность первой порции частично полимеризоваться и блокировать венозные каналы позвонка. При такой венографической картине старались больше 5 мл ПММА не вводить.

При поэтапном системном дренировании и небольшой скорости кровотока вводили обычной консистенции ПММА при условии размещения конца игры в центре тела позвонка.

При невозможности применения описанных методов применяли двустороннюю вертебропластику. Для двусторонней вертебропластики вводили через иглу 1-2 мл ПММА, после его полимеризации проводили вертебропластику с другой стороны и вводили еще 2-4 мл ПММА. Некоторые авторы советуют в таких ситуациях проводить поэтапную эмболизацию венозных каналов фрагментами гемостатической губки 2-3 мм, а затем выполнять вертебропластику [4, 12, 13]. Избегали такой процедуры, считая, что фрагменты губки могут обусловить эмболию легочной артерии.

Проводя вертебропластику, постоянно следили за заполнением тела позвонка костным цементом, если отмечали его выхождение за пределы тела позвонка — процедуру прерывали, проводили попытку аспирировать цемент обратно или устраниТЬ давление в шприце. Для более точного контроля введения ПММА оптимально использовать шприцы объемом 1-2 мл. Обычно для процедуры применяли 2-3 шприца. Шприцами малого объема возможно более контролируемо ввести густой ПММА.

Осложнения, связанные с выходом ПММА, разделили на:

- 1) распространение ПММА в эпидуральные вены (*рис. 2*);
- 2) распространение ПММА в латеральные паравертебральные вены;
- 3) распространение ПММА в превертебральные венозные сплетения;
- 4) выход за замыкательные пластинки в полость диска;
- 5) попадание ПММА в системные вены и полимеризация в них;
- 6) попадание в венозное кровеносное русло, проявляющееся преходящим диспноэ. В наших наблюдениях ни разу не диагностирован легочный эмболизм, однако, преходящее диспноэ в конце введения ПММА не имеет другого объяснения как микроэмболизм легочных сосудов частицами ПММА.

Проведено сравнение двух групп больных где: 1) венографическое исследование не проводилось и 2) больные, которым перед вертебропластикой проведена веноспондилография. Большинство осложнений были незначительны и определялись только рентгенографически. Только один из случаев попадания ПММА в эпидуральные вены в I группе наблюдений потребовал открытого оперативного вмешательства. Все остальные случаи осложнений остались на

субклиническом уровне, на результат лечения не повлияли, и не требовали восстановительного лечения. Однако для анализа учитывали все случаи “неидеального” расположения ПММА в теле позвонка и выхода ПММА в венозное русло (*рис. 2, таб. 2*).

Таким образом, во II группе заметно ниже процент осложнений. Если в I группе он составил 26,9%, то во II — 3%. Единственный случай, где проведена венография и имелся выход контрастного вещества эпидурально — случай с гемангиомой тела позвонка, в котором использован слишком жидккий ПММА. Однако случай клинически прошел без осложнений, дополнительного лечения не требовал (*рис. 2*). Случай с серьезными осложнениями, где потребовалось дополнительное оперативное вмешательство и стационарное лечение был, как упоминалось, в I группе. Во II группе, таким образом, серьезные осложнения составили 3,8%. Во II группе серьезные осложнения составили 0% (*таб. 3*).

Клиническую оценку проводили соответственно схемы Gaughen J.R.Jr, и соавт (2002). Учитывалась степень боли по 10 бальной шкале и степень двигательной активности больного по 5 бальной шкале. Боль в 10 балах соответствовала боли максимальной интенсивности, боль в 0 балах — отсутствию боли. Двигательная активность в 0 баллов соответствовала боль-

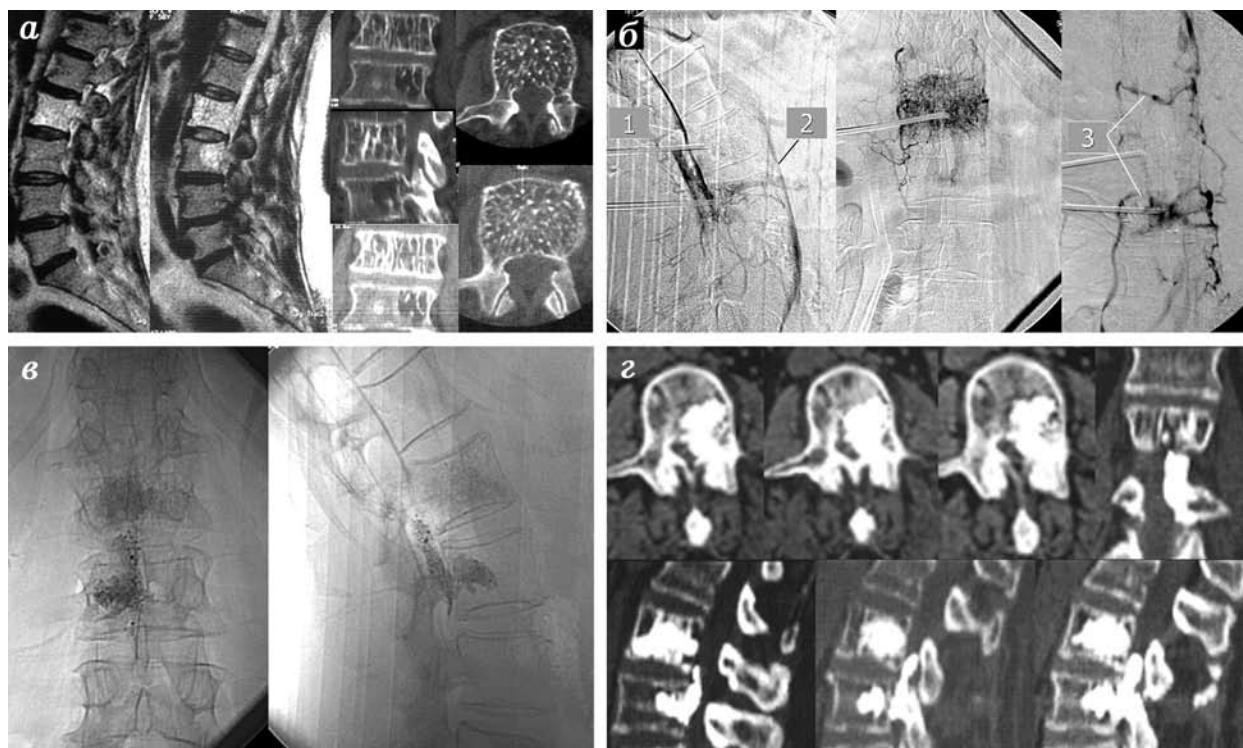


Рис. 2. Гемангиомы тел L_{II} и L_{III} позвонков. а) КТ и МРТ; б) Интраоперационная веноспондилография. Поэтапное двунаправленное дренирование из тела позвонка. 1 — контрастное вещество в эпидуральных венах, 2 — дренирование в нижнюю полую вену, 3 — межпозвонковые вены; в) интраоперационный снимок во время вертебропластики, виден выход цемента эпидурально; г) КТ после операции. Выход костного цемента эпидурально вентролатерально слева.

Таблица 2. Частота осложнений

Осложнения	I группа (без венографии)	II группа (с венографией)
1) распространение ПММА в эпидуральные вены	1	1
2) распространение ПММА в латеральные паравертебральные вены	1	-
3) распространение ПММА в превертебральные венозные сплетения	2	-
4) выход ПММА за замыкательные пластинки в полость диска	1	-
5) попадание ПММА в системные вены	1	-
6) попадание ПММА в венозное кровеносное русло	1	-
Осложнений не было	19 уровней	32 уровня
Всего больных	26 уровней (21 больной)	33 уровня (27 больных)

ному, передвигающемуся без трости, 1 — передвигающемуся с тростью или костылями, 2 — находящемуся на инвалидной коляске, 3 — способному только самостоятельно сесть в кровати, 4 — больной, ограниченный лежанием в кровати. После операции вертебропластики боль уменьшилась в среднем на 6,1 и 6,5 баллов в I и II группе соответственно. Двигательная активность увеличилась на 1,1 и 1,3 балла в I и II группах соответственно. Статистическая раз-

ница в клинических результатах между двумя группами была достоверной ($p<0,05$).

Проникновение костного цемента в вены, дренирующие тело позвонка, является главным и наиболее распространенным осложнением пункционной вертебропластики. Так, по данным Perez-Higuera A и соавт. [14] на контрольных КТ после вертебропластики у 48% больных обнаружен в том или ином количестве ПММА в эпидуральных венах. Vasconcelos C. и соавт. [17] обнаружили небольшой выход костного цемента в паравертебральные вены у 16,6% больных при доброкачественных процессах и 18% при метастатических опухолях. Баллонная кифопластика — более щадящий метод, однако и при кифопластике встречается осложнения в виде попадания ПММА в венозные каналы. Так по данным Lieberman [9], разрывы баллона при кифопластике встречались в 20%, а вытекание ПММА в 8,6%.

Веноспондилография предложена как метод, способный прогнозировать попадание костного цемента в венозные дренажи тела позвонка и, соответственно, доказывающий необходимость видоизменить технику вертебропластики для уменьшения риска попадания ПММА в венозные коллекторы [4]. Однако применение веноспондилографии перед вертебропластикой вызывает споры среди различных авторов. Несмотря на то, что подавляющее большинство американских авторов применяют веноспондилографию, имеются сообщения, что с приобретением опыта хирурга необходимость в веноспондилографии отпадает. Так Wong W. и соавт. [19] сообщают, что, опыт проведения 1500 вертебропластик позволил авторам отказаться от веноспондилографии. Другие же авторы сообщают, что так называемая “малая информативность” по

Таблица 3. Виды осложнения в зависимости от нозологических форм

Осложнения	I группа (без венографии)				II группа (с венографией)			
	Г	М	О	Т	Г	М	О	Т
1) распространение ПММА в эпидуральные вены	1	—	—	—	—	—	—	1
2) распространение ПММА латеральные паравертебральные вены	—	—	1	—	—	—	—	—
3) распространение ПММА в превертебральные венозные сплетения	1	1	—	—	—	—	—	—
4) выход ПММА за замыкательные пластинки в полость диска	—	1	—	—	—	—	—	—
5) попадание ПММА в системные вены	—	—	—	1	—	—	—	—
6) попадание в венозное кровеносное русло	—	—	1	—	—	—	—	—
Осложнений не было (уровни)	6	3	5	5	7	8	6	11
Всего уровней	8	5	7	6	7	8	6	12

Примечание: Г — гемангиомы, М — метастатические опухоли, О — остеопорозные переломы, Т — травматические переломы тел позвонков.

мнению некоторых авторов веноспондилографии обусловлена выполнением вертебропластики на обычных электронно-оптических преобразователях (ЭОП) с однопланарной флюороскопией. Качество такой веноспондилографии не позволит проследить детали венозного кровотока в теле позвонка, выполнить серию снимков и выяснить особенности системного венозного кровотока. Большинство авторов, выступающих против веноспондилографии, используют именно такие, стандартные электронно-оптические преобразователи (ЭОП) [12].

Качественно выполненная веноспондилография несомненно полезна в контроле размещения иглы в теле позвонка, оценки направления венозного оттока крови, обнаружения мест переломов кортекса тел позвонков, в дополнение к этому знание венозной анатомии позволяет хирургу уделить особое значение этим особенностям в процессе динамической инъекции костного цемента [11]. По данным авторов в 99% веноспондилография оказалась полезной в предсказании направления выхода ПММА за пределы позвонка [11]. Интересная работа Gaughen J.R.Jr и соавт. (2002), которые изучали корреляцию выхода цемента за пределы тела с данными веноспондилографии. В тоже время, судя из работы, авторы ничего не предпринимали, что бы предотвратить нежелательный выход цемента. Выход цемента обнаружен на 52% оперированных уровней. В целом выход цемента в 64% коррелирован с данными веноспондилограмм. Корреляция была 100% для выхода цемента в паравертебральные и превертебральные венозные сплетения, выход цемента за замыкательные пластиинки коррелирован в 33%, эпидуральный выход цемента коррелировал в 57%.

Сообщается, что особая польза от веноспондилографии имеет место при процессах, которые приводят к нарушению венозной структуры тел позвонков, нарушающих задний кортекс тела позвонка, таких как гемангиомы, опухоли тел, травматические повреждения [16]. Некоторые авторы сообщают, что веноспондилографию рутинно не применяют, а используют ее в случаях, опасных выходом ПММА эпидурально — опухолей позвонков, расположенных в задней части тела позвонка, опухолей с обильной васкуляризацией — гемангиом, метастазов рака щитовидной железы и почки [2]. Некоторые авторы используют веноспондилографию также при остеопоротических или травматических компрессионных переломах. Peh W.C.G. и соавт. (2003) сообщают, что веноспондилография как нельзя лучше предсказывает выход цемента эпидурально через трещины тел позвонков, распространяющиеся на задний кортекс. Любые

переломы тел позвонков чреваты переломом заднего кортекса тела позвонка и выходом ПММА эпидурально и требуют проведения веноспондилографии [4].

По результатам наших исследований веноспондилография не только способна предсказать нежелательных выход костного цемента в венозные дренажи тела позвонка, но и предотвратить такой выход. Так в целом выход ПММА в венозные каналы в группе, где не проводилась веноспондилография, составил 26,9%, а там, где проводилась — 3%. А частота серьезных осложнений обусловленных выходом ПММА составила 3,8% и 0% соответственно.

Выходы

1. Веноспондилография является важным диагностическим методом, позволяющим прогнозировать выход костного цемента за пределы тела позвонка.

2. Базируясь на данных веноспондилографии возможно эффективно предотвратить нежелательный выход ПММА за пределы тела позвонка и таким образом снизить количество осложнений.

3. Веноспондилография является технически несложным методом диагностики, который должен сопутствовать проведимой функциональной вертебропластике.

Список литературы

1. Педаченко Е.Г., Кущаев С.В. Пункционная вертебропластика. // Киев. — 2005.
2. Burton A.W., Rhines L.D., Mendel E. Vertebroplasty and kyphoplasty: a comprehensive review. // Neurosurg. Focus. — 2005. — V.18 (3). — E1
3. Deramond H., Depriester C., Galibert P., Le Gars D. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indications, and results. // Radiol. Clin. North.-Am. — 1998. — V.36. — P.533 -54
4. Gaughen J.R., Jensen M.E., Schweickert P.A., Kaufmann T.J., Marx W.F., Kallmes D.F. Relevance of Antecedent Venography in Percutaneous Vertebroplasty for the Treatment of Osteoporotic Compression Fractures. // American Journal of Neuroradiology. — 2002. — V.23. — P.594-600
5. Hierholzer J., Fuchs H., Westphalen K., Venz S., Pappert D., Depriester C. Percutaneous vertebroplasty — the role of osseous phlebography. // Rofo. — 2005. — V.177(3). — P.386-92.
6. Jensen M.E., Evans A.J., Mathis J.M. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. // Am. J. Neuroradiol. — 1997. — V.18. — P.1897-1904.
7. Kallmes D.F., Jensen M.E. Percutaneous Vertebroplasty. // Radiology. — 2003. — V.229. — P.27-36.
8. Lee B.J., Lee S.R., Yoo T.Y. Paraplegia as a complication of percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: a case report. // Spine. — 2002. — V.27(19). — P.419-22.

9. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, et al: Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. // Spine. — 2001. —V.26. —P.1631–1638
10. Mathis JM, Barr JD, Belkoff SM, Barr MS, Jensen ME, Deramond H. Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral compression fractures. // A.J.N.R. — 2001. —V.22. —P.373–381
11. McGraw JK, Heatwole EV, Strnad BJ, Silber JS, Patzlik SB, Boorstein JM. Predictive value of intraosseous venography before percutaneous vertebroplasty. // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2002. —V.13. —P.149–153.
12. McGraw JK, Strnad BT, Patzik SB, Silber JS, LaValley AL, Boorstein JM. Carbon dioxide and gadopentetate dimeglumine venography to guide percutaneous vertebroplasty. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. — 2000. — V.23(6) . —P.485–7.
13. Peh W.C.G., Gilula L.A. Additional Value of a Modified Method of Intraosseous Venography During Percutaneous Vertebroplasty. // A.J.R. — 2003. — V.180. —P.87–91
14. Perez-Higueras A, Alvarez, L, Rossi RE. Percutaneous vertebroplasty: long-term clinical and radiological outcome. // Neuroradiology. —2002. —V.44. —P.950–954
15. Rauschmann MA, von Stechow D, Thomann KD, Scale D. Complications of Vertebroplasty. // Orthopade. — 2004. —V.33(1) . — P.40–7.
16. Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, Kojima H, Sawada S. Intraosseous venography with carbon dioxide contrast agent in percutaneous vertebroplasty. // A.J.R. Am. J. Roentgenol. — 2005. —V.184(2) . —P.567–70.
17. Vasconcelos C, Gailloud P, Beauchamp N.J., Heck D.V., Murphy K.J. Is Percutaneous Vertebroplasty without Pretreatment Venography Safe? Evaluation of 205 Consecutive Procedures. // American Journal of Neuroradiology. — 2002. —V.23. —P.913–917
18. Villavicencio A.T., Burneikiene S., Bulsara K.R. and J.J. Thramann, M.D. Intraoperative three-dimensional fluoroscopy-based computerized tomography guidance for percutaneous kyphoplasty. // Neurosurg. Focus. — 2005. — V.18 (3) . —E3
19. Wong W, Mathis D.O., Mathis J. Is Intraosseous Venography a Significant Safety Measure in Performance of Vertebroplasty? // Journal of Vascular and Interventional Radiology. — 2002. — V.13. —P.137–138.

Веноспондилографія як контрольно-діагностичний метод під час виконання пункційної вертебропластики
Слинько Є.І., Вербов В.В., Троян О.І.,
Мороз В.В.

Веноспондилографія — метод, який потенційно може передбачити можливий рух кісткового цементу при проведенні вертебропластики з тіла хребця. Проникнення кісткового цементу у епідуральні венозні сплетення можливе викликати компресію спинного мозку і його корінців, проникнення у параспінальні вени, порожнисту вену, парну і полуунепарну вени може привести до полімеризації цементу у них або до легеневої емболії

частинками цементу.

48 хворим у період 2000–2006 рр. була виконана вертебропластика грудного та поперекового відділів хребта з приводу гемангіом хребців, метастатичних пухлин, остеопоротичних і травматичних неускладнених переломів тіл хребців. Разом 48 хворим вертебропластика була проведена на 59 рівнях. Серед них на 12 рівнях вертебропластика виконана двобічно. У 21 хворого I групи перед вертебропластикою венографічне дослідження не проводилось (вертебропластика проведена на 26 рівнях). У 27 хворих II групи перед проведенням вертебропластики виконана веноспондилографія (на всіх рівнях загалом проведено 33 веноспондилограми і виконано 33 вертебропластики тіл хребців).

Відмічено, що у II групі відчутно нижчий відсоток ускладнень. Якщо у I групі він складав 26,9%, то у II — 3%. Єдиний випадок, де проведена венографія і мав місце вихід контрастної речовини епідурально — випадок із гемангіомою тіла хребця, в якому був використаний дуже рідкий кістковий цемент. Випадок із ускладненнями, де потребувалось додаткове оперативне втручання і стаціонарне лікування був у першій групі.

Веноспондилографія є, безумовно, важливим діагностичним методом, який дозволяє прогнозувати можливий вихід кісткового цементу під час проведення вертебропластики у венозні дренажі тіла хребця. Базуючись на даних веноспондилографії можливо ефективно попередити ці ускладнення.

Venospondylography as control and diagnostic method under the percutaneous vertebroplasty

Slynko E.I., Verbov V.V., Trojan A.I., Moroz V.V.

Venospondylography is a method, potentially capable to predict possible movement of bone cement during vertebroplasty out from the vertebral body. Leakage of bone cement into epidural venous plexuses can cause spinal cord and nerve roots compression. Leakage into paraspinal veins can lead to polymerization init and pulmonary embolism.

48 patients during 2000–2006 have been operated by vertebroplasty on the thoracic and lumbar spine in cases of hemangiomas of vertebrae, metastatic tumors, osteoporotic and traumatic uncomplicated fractures of vertebrae 59 levels. At 48 patients vertebroplasty was made in 12 levels bilateral vertebroplasty was carried out. At 21 patients of I group before vertebroplasty venography studying was not performed (vertebroplasty was made at 26 levels). At 27 patients of II group before performing vertebroplasty the systemic venography was made (at all levels it was performed 33 venospondylography and was executed 33 vertebroplasty).

It was noted, that in the second group it was appreciable below percent of complications. In the first group it was 26,9 %, in the second — 3 % of complications. The only case in which the venography was made and it was epidural spreading contrast was a case with a hemangioma of a body of a vertebra in which too liquid bone cement was used. There is case with serious complications in the first group where the additional operative procedures and time hospitalization was required.

Venospondylography is an important diagnostic method, allowing to prognosticate an exit of bone cement in venous drainages of a vertebral body. Basing on data of venospondylography it is probable effectively to prevent an exit of bone cement out of vertebral body.

Комментарий

к статье Слынько Е.И., Вербова В.В., Трояна А.И., Мороза В.В. “Веноспондилография как контрольно-диагностический метод при выполнении функциональной вертебропластики”

Впервые функциональное введение костного цемента в пораженные тела позвонков было проведено в 1984 году двумя французскими врачами нейрохирургом Р.Galibert и нейрорадиологом Н.Deramond. Широкое использование методики началось с середины 90-х годов, и в настоящее время функциональная вертебропластика является современным, малоинвазивным, высокоеффективным методом, и используется при лечении пациентов с агрессивными гемангиомами тел позвонков, компрессионными переломами тел позвонков на фоне остеопороза, миеломной болезни, при метастатическом поражении, травматических повреждениях и посттравматическом остеонекрозе тел позвонков.

Представленная к рецензии работа посвящена наиболее клинически важному возможному осложнению функциональной вертебропластики — истечению костного цемента за пределы тела позвонка. В зависимости от направления истечения композит может попадать в смежные межпозвонковые диски, крупные венозные коллекторы, паравертебральные мягкие ткани и эпидуральное пространство.

Клинически значимым осложнением, определяющим дальнейшую тактику лечения, является эпидуральное истечение цемента. Именно это осложнение является основной причиной неудовлетворительных результатов лечения больных методом функциональной вертебропластики.

Основными факторами, определяющими развития экстравертебрального распространения композита, являются: вязкость вводимого цемента, особенности сосудистой сети в зоне введения цемента, расположение дистального конца функциональной иглы, целостность стенок позвонка, а также качество интраоперационной флюороскопии и диаметр используемой функциональной иглы.

В современных научных работах уделяется большое внимание разработке методов для профилактики истечения композиционных материалов: разрабатываются специальные функциональные иглы, создаются новые виды костных цементов, разрабатываются и усовершенствуются технические аспекты проведения функциональной вертебропластики.

Одним из предложенных методов для прогнозирования распространения композита в теле позвонка является интраоперационная веноспондилография. Ее безопасность подтверждена многочисленными исследованиями, а эффективность — является предметом дискуссий.

В своей работе, основанной на анализе результатов лечения 48 пациентов методом функциональной вертебропластики, авторы показали, что предшествующее введению композита контрастирование венозной системы безопасно и является надежным методом профилактики экстравертебрального истечения костного цемента. Введение контрастного вещества по функциональной игле перед заполнением тела позвонка цементом показывает ожидаемое направление его распространения.

Функциональная вертебропластика постепенно внедряется в практическую деятельность нейрохирургических отделений нашей страны, поэтому, кроме вышеописанного, актуальность представленной работы заключается еще и в том, чтобы акцентировать внимание специалистов на важности проблемы с целью предупреждения неудовлетворительных результатов и дискредитации методики.

Большим преимуществом работы является то, что авторы представляют на широкое обсуждение вопросы, которые обычно не выносятся — возможные осложнения и собственные пути их решения. Более того, работ, касающейся данной темы, в научной литературе стран СНГ опубликовано не было, что делает эту работу еще более востребованной.

В целом, работа посвящена важному и нерешенному и актуальному вопросу — профилактике интраоперационного истечения костного цемента при выполнении функциональной вертебропластики и поэтому является важной для специалистов, работающих в данной области нейрохирургии.

Следует отметить, что необходимо проведение дальнейших углубленных исследований о роли интраоперационной веноспондилографии в ходе функциональной вертебропластики при различных нозологических формах.

*С.В.Кущаев, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.
отделения эндоскопической и лазерной нейрохирургии
Института нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины*

УДК 616.8-089+616.711-001+616.832-001+616.5-002

Трофические нарушения у больных с оружейно-взрывными ранениями позвоночника и спинного мозга

Куртееев С.В.

**Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь**

Исследование посвящено одному из наиболее частых осложнений при оружейно-взрывных ранениях (ОВР) позвоночника и спинного мозга (ПСМ) — трофическим нарушениям. Рассмотрены виды трофических нарушений в зависимости от уровня ранения и стадии травматического процесса, приведены методы хирургического лечения пролежней.

Ключевые слова: позвоночник, оружейно-взрывные ранения, пролежень, трофическая язва.

Оружейно-взрывные ранения позвоночника и спинного мозга (ОВРПСМ) мирного времени — наиболее тяжелая форма спинальной травмы.

Они сопровождаются рядом осложнений, характерных для каждого периода травматической болезни.

Одним из наиболее распространенных осложнений являются трофические нарушения, которые подразделяют на пролежни, трофические язвы и остеомиелит. Пролежнем называют хроническую язvu мягких тканей, возникающую у больных при нарушении чувствительности вследствие сдавления, трения или смещения кожи или сочетания этих факторов [1].

Трофическая язва — это одна из стадий течения пролежня в виде гранулирующей и длительно не заживающей раны.

Трофические нарушения при ОВРПСМ отягощают и осложняют течение травматической болезни спинного мозга, характеризуются длительностью течения, склонностью к прогрессированию. Будучи входными воротами инфекции, пролежни и трофические язвы служат источником септических осложнений и становятся причиной смерти 20% больных [4, 5].

В основе трофических нарушений при ОВРПСМ лежат нарушения регуляции обменных процессов вследствие повреждения спинного мозга.

Для оценки степени тяжести нарушений у пострадавших с травмой ПСМ предложены несколько классификаций (В.И. Кондратенко, О.Г. Коган, А.В. Гаркави) [2].

В соответствии с классификацией О.Г. Когана различают следующие клинические формы пролежня:

- поверхностный
- глубокий
- глубокий с боковыми карманами
- глубокий с остеомиелитом подлежащей кости
- рубца.

Выделяют стадии течения пролежня: первичной реакции, некротическую, некротически-

воспалительную, воспалительно-регенеративную, рубцевания.

Рассмотренная классификация проста и удобна в работе. Не менее удобна классификация, разработанная Agency for Health Care Policy and Research (1992), в соответствии с которой различают несколько степеней тяжести пролежня [3].

I степень — эритема, не распространяющаяся на непораженные участки кожи. Повреждение, предшествующее язвообразованию.

II степень — частичное уменьшение толщины кожи, обусловленное повреждением эпидермиса и дермы. Поверхностная язва в виде ссадины или неглубокого кратера.

III степень — полная потеря кожи вследствие повреждения и некроза тканей, расположенных под ней, но не глубже фасции.

IV степень — полная потеря кожи с некрозом или разрушением мышц, костей и других опорных структур (сухожилий, связок, капсул суставов и т.д.) [1].

В наших исследованиях использована классификация Agency for Health Care Policy and Research (1992).

Материалы и методы исследования. Приведены результаты лечения 120 пострадавших с ОВРПСМ мирного времени. Преобладали мужчины — 99 (82,5%) в возрасте от 6 до 63 лет. Большая часть — 110 (91,7%) раненых были молодого возраста (от 15 до 44 лет).

Причинами ранения были: вооруженное нападение — в 63 (52,9%) наблюдениях, ранения в локальных военных конфликтах — в 44 (36,8%), ранения, полученные при неосторожном обращении с оружием — в 12 (10%).

Ранения грудного отдела ПСМ отмечены у 60,8% пострадавших, шейного отдела — у 20%, пояснично-крестцового — у 19,2%. Большинство — 104 (87%) пациентов мы наблюдали в позднем периоде травматической болезни спинного мозга, 16 (13%) — в промежуточном периоде.

Для оценки характера неврологических расстройств использовали классификацию Frankel, а также международную классификационную систему ASIA. По характеру повреждения спинного мозга 54 (45%) пациента отнесены в группу А, 21 (18,4%) — в группу В, 16 (13,3%) — в группу С, 27 (23%) — в группу D, 1 (0,9%) — в группу Е.

Кроме общеклинического и неврологического обследования больных, по показаниям использовали рентгеноконтрастные исследования, в том числе с контрастированием позвоночного канала, электрофизиологические методы, методы нейровизуализации — компьютерную (КТ) и магниторезонансную (МРТ) томографию, лабораторные и бактериологические исследования.

Результаты и их обсуждение. У 108 (90%) пострадавших в различные периоды травматической болезни спинного мозга отмечены трофические расстройства.

Установлена определенная закономерность возникновения и усугубления трофических нарушений в зависимости уровня повреждения и периода травматической болезни спинного мозга.

У 46 (38,3%) больных трофические расстройства впервые выявлены в раннем, у 62 (51,7%) — в промежуточном и позднем периодах травматической болезни. Тяжесть трофических нарушений в зависимости от уровня повреждения представлена в **табл. 1**.

Отмечена определенная закономерность возникновения и прогрессирования нарушений при ОВРПСМ в зависимости от уровня ранения.

Трофические нарушения чаще (у 72,3% больных) выявляли при ранении грудного отдела позвоночника и спинного мозга, шейных структур, несколько реже — на пояснично-крестцовом уровне. У большинства — 51 (82,3%) больных характерным было наличие глубоких трофических нарушений III—IV степени, установлена определенная закономерность течения трофических нарушений в зависимости от тяжести повреждения спинного мозга (**табл. 2**).

По локализации пролежни в области седалищной кости выявлены у 25 (35%) пациентов,

Таблица 2. Оценка тяжести неврологических расстройств (по Frankel)

Группы	Число больных	Частота пролежней	
		абс.	%
A	54	37	68,5
B	21	13	61,9
C	16	7	43,7
D	27	5	18,5
E	1	—	—
Всего	120	62	51,6

крестца — у 19 (30%), большого вертела бедренной кости — у 18 (29%). Различали одиночные и множественные пролежни. Один пролежень отмечен у 33 (54,3%) пациентов, два — у 19 (37%), три и более — у 6 (9%).

Оперированы по поводу трофических нарушений 42 больных. Пролежни рассматривали как гнойный очаг, осуществляли их хирургическую обработку, активное дренирование, закрытие раневой поверхности. Хирургическая обработка гнойного очага включала широкое рассечение и вскрытием карманов и затеков, иссечение всех некротизированных, нежизнеспособных тканей.

У 33 (80%) пациентов произведена полная санация гнойного очага, которая включала иссечение пролежня в пределах непораженных тканей, резекцию остеомиелитически-измененных участков кости. Однако анатомические и оперативные условия не всегда позволяют выполнить хирургическую обработку в полном объеме. Нередко приходится ограничиваться рассечением пролежня, удалением наиболее крупных очагов некроза или дополнительным вскрытием затеков. У 9 пациентов произведена частичная санация гнойного очага в связи с выраженной воспалительной реакцией, перифокальными воспалительными изменениями и наличием гнойных "карманов". После санации и физиологической контракции раны вторично произведена ее полная хирургическая обработка с резекцией остеомиелитически-измененных участков кости, дренированием и пластикой с использованием местных тканей.

Таблица 1. Тяжесть трофических нарушений в зависимости от уровня повреждения позвоночника

Локализация травмы	Число больных	Степень пролежня				Всего пролежней	
		I	II	III	IV	абс.	%
C _I —T _I	25	—	1	5	4	10	15,9
T _{II} —T _{IX}	46	3	5	10	12	30	48
T _X —L _I	26	1	2	6	6	15	24,3
L _{II} —L _V	24	—	—	3	5	8	12,1
Итого	120	4 (6,4%)	8 (12,9%)	24 (38,7%)	27 (43,5%)	63	100

В зависимости от локализации пролежней пациенты распределены на 3 группы. В первую группу включены 13 (30%) пациентов, у которых пролежни локализовались в области крестца. У 11 из них произведена этапная некрэктомия, у 2 — при остеомиелите копчика осуществлена его резекция в пределах непораженных тканей. После очищения и физиологической контракции раны выполняли аутопластические операции. Нередко возникали определенные сложности с закрытием раны в связи с большими размерами пролежня, ригидностью кожи из-за большого количества кожно-фасциальных перемычек, препятствующих ее смещению, что обусловило после операции некроз кожного лоскута — в одном наблюдении, несостоятельность швов вследствие высокой спастичности мышц — в двух. Для закрытия тканевого дефекта применяли одно- или двустороннюю ротационную пластику с использованием кожно-фасциального лоскута на ножке. Пролежни зажили первичным натяжением у 76% больных.

Во вторую группу вошли 17 пациентов, у которых пролежни локализовались в области бугра седалищной кости. В 7 наблюдениях отмечен пролежень-бурсит без остеомиелита подлежащей кости. Произведено иссечение бурсы пролежня с пластикой местными тканями. Все раны зажили первичным натяжением. У 10 больных выявлен пролежень-бурсит с остеомиелитом седалищной кости. Им произведена частичная или тотальная резекция седалищной кости с пластикой местными тканями. Пролежни зажили первичным натяжением у 8 пациентов. У 2 больных после операции возникло нагноение ран.

В третьей группе у 12 (29%) больных пролежни локализовались в области большого вертела бедренной кости. У одного пациента диагностирован остеомиелит шейки и головки бедренной кости. Произведена резекция головки бедренной кости с подвертальной остеотомией. После очищения раны от некротизированных тканей и физиологической контракции рана закрыта перемещенным лоскутом с задней поверхности бедра. В 7 наблюдениях выявлен пролежень-бурсит без остеомиелита подлежащей кости. Произведено иссечение бурсы с пластикой местными тканями или перемещением лоскута с передней или задней поверхности бедра. У 5 (40%) больных отмечен пролежень-бурсит с остеомиелитом подлежащей кости. Осуществлена частичная резекция большого вертела бедренной кости в пределах непораженных тканей с пластикой местными тканями или лоскутом, перемещенным с передней или задней поверхности бедра, пролежни зажили первичным натяжением у 70% больных. У 2

пациентов после операции возникла несостоятельность швов, что, вероятно, обусловлено значительным натяжением краев раны и высокой спастичностью мышц. В одном наблюдении выявлен некроз кожного лоскута. Причинами указанных осложнений являются высокая ригидность кожи в этой области и нарушение кровообращения.

Выводы. 1. Наиболее распространенным осложнением у больных с ОВРПСМ мирного времени являются трофические нарушения, которые выявляют у 90% из них.

2. Установлена четкая зависимость тяжести трофических нарушений и стадии раневого процесса. В раннем периоде ранения преобладают трофические нарушения I-II степени, в промежуточном и отдаленном — III-IV степени.

3. Лечение трофических нарушений является сложным процессом и требует специальных хирургических приемов с учетом тяжести поражения тканей.

Список литературы

1. Басков А.В. Хирургия пролежней. — М.: Гэотар; Медицина, 2001.
2. Верховский А.И. Современные огнестрельные ранения позвоночника и спинного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1992. — 36 с.
3. Дресвянников С.А. // III съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. — СПб, 2002. — С.635–636.
4. Залович А.А. Хирургическое лечение пролежней, трофических язв и остеомиелита у больных с повреждениями позвоночника и спинного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1986. — 24 с.
5. Мусалатов Х.А. Лечение пролежней области крестца у больных с повреждением позвоночника и спинного мозга // Мед. помощь. — 2002. — №3. — С.1–7.

Трофічні розлади у хворих з збройово-вибуховими пораненнями хребта і спинного мозку

Куртєєв С.В.

Дослідження присвячене одному з найбільш частих ускладнень при збройово-вибухових пораненнях хребта і спинного мозку — трофічним розладам. Розглянуті види трофічних розладів залежно від рівня поранення і стадії травматичного процесу, обговорені методи хірургічного лікування пролежнів.

Trophic violations in patients with the gun-explosive wounds of spine and spinal cord

Kurteev S.V.

The research is devoted to trophic violations — one of the most frequent complications at the gun-explosive wounds of spine and spinal cord. Trophic violations types of depending on the level of wound and stage of traumatic process are analyzed, the methods of surgical treatment are discussed.

Коментар

до статті Куртєєва С.В. "Трофические нарушения у больных с оружейно-взрывными ранениями позвоночника и спинного мозга"

Раціональне лікування трофічних ран — одна з гострих і складних проблем, ефективне вирішення якої шукаємо ще не одне покоління клініцистів.

Постійна зміна поглядів на рановий процес, динамічний розвиток хірургії та протимікробної хіміотерапії пред'являють нові вимоги до алгоритмів лікування ранової інфекції. Основу комплексної терапії трофічних ран становить, насамперед, хірургічне, а не консервативне лікування, спрямоване на якнайшвидше закриття ранового дефекту з огляду на варіабельність мікрофлори. Сучасне ведення таких ран вимагає обґрунтованого вибору та планування раціональної антибактеріальної терапії, визначення ступеня ризику післяопераційного інфікування, деескалаційної терапії з використанням карбаленемів, корекції дисфункції імунної системи та інше.

До цього часу обговорюється підхід до вибору хірургічної тактики при виникненні трофічних ран у хворих з збройово-вибуховими пораненнями хребта і спинного мозку. Автор, використовуючи диференційований підхід до лікування таких хворих, встановив залежність між тяжкістю трофічних розладів і стадією ранового процесу, а також довів потребу використання спеціальних хірургічних прийомів з огляду на глибину ураження тканин.

Робота має важливе теоретичне значення, цікава для практичної хірургії.

*P.B.Гавриш, канд. мед. наук,
завідуючий Відділення гнійної нейрохірургії і запальних ускладнень
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України*

УДК 616.711.1–089.84

Современные аспекты заднего спондилодеза при хирургическом лечении повреждений и заболеваний шейного отдела позвоночника

Барыш А.Е.

**Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины,
г. Харьков, Украина**

Представлены результаты хирургического лечения 15 пациентов с повреждениями и заболеваниями шейного отдела позвоночника (ШОП) различной локализации с использованием разработанной в клинике новой технологии заднего спондилодеза и фиксирующей системы на основе стержней. Анализ этих результатов с помощью разработанных критериев комплексной оценки оперативных вмешательств свидетельствует об эффективности и безопасности применения предложенной технологии заднего спондилодеза различной протяженности и локализации, а также при наличии дефектов костных элементов заднего опорного комплекса шейных позвоночных двигательных сегментов.

Ключевые слова: *шейный отдел позвоночника, повреждения, заболевания, задний цервикоспондилодез.*

Введение. На современном этапе развития вертебральной хирургии при лечении заболеваний и повреждений ШОП одним из наиболее часто выполняемых оперативных вмешательств является задний цервикоспондилодез (ЗЦС), для которого с 1891 г. стали применять проволоку, а в дальнейшем — разнообразные фиксирующие конструкции [7, 10–13, 22, 26, 31, 42]. При этом, в зависимости от конкретной клинической ситуации, ЗЦС выполняют на протяжении как одного позвоночного двигательного сегмента (ПДС) — моносегментарный спондилодез, так и нескольких ПДС — бисегментарный или мультисегментарный спондилодез, а при необходимости стабилизируют также краиновертебральный и/или шейно-грудной переход [1, 3, 5, 6, 16, 17, 25, 27, 34]. В 90-х годах XX в. многие специалисты стали отдавать предпочтение ЗЦС с использованием пластин, которые фиксировали к суставным массам шейных позвонков [22, 24, 39]. Несомненно, применение для ЗЦС различной протяженности пластин обеспечивает стабильную фиксацию позвонков даже при наличии дефектов костных элементов заднего опорного комплекса ШОП, но в то же время, метод имеет некоторые весьма существенные ограничения и недостатки. Они обусловлены строго определенным неизменяемым расстоянием между отверстиями в пластинах, вследствие этого сложностью соблюдения оптимальной траектории проведения винтов в суставные массы позвонков, большой площадью контактной поверхности пластин, перекрывающих дорзальные отделы фиксируемых ПДС, что может препятствовать адекватному выполнению костнопластического спондилодеза, и др. [24,

32, 34, 37]. Одним из современных и надежных вариантов ЗЦС при хирургическом лечении заболеваний и повреждений ШОП является транспедикулярная фиксация шейных позвонков [17, 18, 35], однако она сопряжена с достаточно высоким риском ятрогенного повреждения нервных и сосудистых структур ШОП [19, 41]. Поэтому все более широко применяют погружные металлоконструкции на основе стержней, которые можно фиксировать к костным элементам заднего опорного комплекса шейных ПДС различными способами. Единого мнения относительно преимуществ и недостатков того или иного метода среди специалистов сегодня нет [25, 30].

Целью сообщения является анализ результатов применения новой технологии ЗЦС различной протяженности и локализации с использованием фиксирующей конструкции на основе стержней, разработанной в клинике, для хирургического лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями ШОП.

Материалы и методы исследования. В Институте патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины (ИППС) для выполнения аутокостнопластического ЗЦС разработаны технология и устройство для ее реализации [8], позволяющие стабилизировать шейные ПДС любой протяженности — от затылочной кости до грудных позвонков — при выполнении декомпрессивно-стабилизирующих и реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств (**рис. 1**).

В соответствии с разработанной в ИППС технологией ЗЦС, хирургическое лечение с применением фиксирующей системы проведено 15

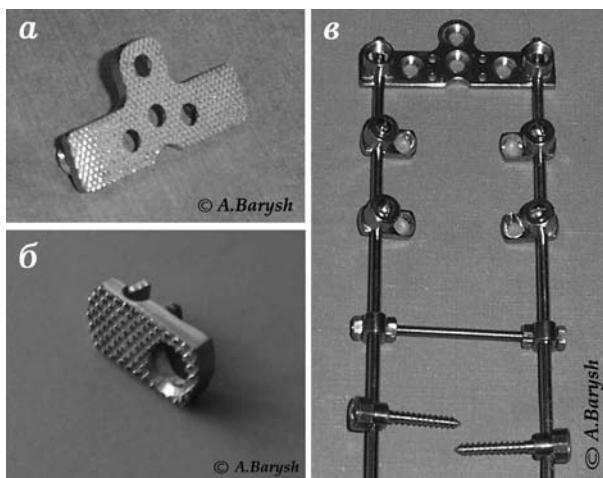


Рис. 1. Фиксирующая система конструкции ИППС для заднего ЗЦС и ее некоторые элементы: а — Т-образная окципитальная пластина, обеспечивающая точечный контакт с чешуйчатой затылочной кости; б — цервикальная пластина, обеспечивающая точечный контакт с суставными массами шейных позвонков; в — фиксирующая система в собранном виде для заднего мультисегментарного окципитоцервикоторакоспондилодеза.

пациентам с повреждениями, дегенеративными заболеваниями, опухолями и врожденной деформацией ШОП. Мужчин было 9 (60%), женщин — 6 (40%), возраст пациентов от 12 до 68 лет.

Задний аутокостнопластический металлоокципитоцервикоспондилодез осуществлен 6 больным, в том числе 4 мужчинам и 2 женщинам. Только в 1 наблюдении оперативное вмешательство выполнено по поводу “свежей” травмы, в 3 — по поводу застарелого повреждения ШОП. Всем больным выполнен мультисегментарный спондилодез (у 1 — фиксировали 3 ПДС, у 4 — 4 ПДС, у 1 — все 8 ПДС ШОП в сочетании с конструкцией для заднего грудопоясничного спондилодеза).

ЗЦС на уровне субаксиального ШОП выполнен 4 больным — 2 мужчинам и 2 женщинам, 3 из них — по поводу застарелого повреждения (при этом суставные отростки, пластины дуг и остистые отростки оставались интактными); 1 — при дегенеративном заболевании ШОП (осуществлена декомпрессивная ламинопластика). Моносегментарная стабилизация произведена 2 больным, мультисегментарная стабилизация на протяжении 3 ПДС — 2. У 1 больного ЗЦС выполнили в качестве элемента одномоментного двухэтапного комбинированного переднезаднего спондилодеза [5].

ЗЦС в области нижнешейного отдела позвоночника и шейно-грудного перехода выполнен у 5 больных, 3 мужчин и 2 женщин, у 3 из них — по поводу застарелого повреждения ШОП (у 1 — суставные отростки, пластины дуг и

остистые отростки оставались интактными, у 2 — выполнена декомпрессивная ламинэктомия); у 2 пациентов — при дегенеративных заболеваниях ШОП (выполнена декомпрессивная ламинопластика). Одному больному осуществлена бисегментарная стабилизация, остальным — мультисегментарная стабилизация на протяжении 3 ПДС — у 1, 4 ПДС — у 1, на протяжении 6 ПДС — у 2. В 3 наблюдениях ЗЦС выполнен в качестве элемента двухмоментного двухэтапного комбинированного переднезаднего спондилодеза [5]. У всех больных этой клинической группы каудальный базовый отдел фиксации соответствовал уровню Т1.

Таким образом, ЗЦС с использованием разработанной в клинике фиксирующей конструкции на основе стержней осуществлен у 10 (66,67%) пострадавших при травме ШОП и ее последствиях, у 3 (20%) пациентов — при дегенеративных заболеваниях, у 1 (6,67%) — при опухолевом поражении, у 1 (6,67%) — при врожденной деформации ШОП. При этом 1 ПДС стабилизировали у 2 (13,3%) пациентов, 2 ПДС — у 1 (6,7%), 3 ПДС — у 4 (26,7%), 4 ПДС — у 5 (33,3%), 6 ПДС — у 2 (13,3%), 8 ПДС — у 1 (6,7%), у 5 (33,3%) из них — применены различные варианты задней декомпрессии нервных структур позвоночника (при ятrogenном нарушении целостности костных и мягкотканых элементов заднего опорного комплекса). В общей сложности, мультисегментарный спондилодез произведен у 12 (80%) больных, т.е. в 4 раза чаще, чем моносегментарный или бисегментарный ЗЦС. Изолированный ЗЦС осуществлен при хирургическом лечении 11 (73,3%) больных, в качестве элемента комбинированного переднезаднего спондилодеза — у 4 (26,7%).

Фиксирующая система конструкции ИППС и технология ее применения. Разработанная в ИППС система для ЗЦС [8] состоит из Т-образной окципитальной пластины и особым образом маркированных для правых и левых отделов шейных позвонков цервикальных минипластин оригинальной конструкции, обеспечивающих точечный контакт с костными элементами заднего опорного комплекса стабилизируемых ПДС (см. *рис. 1, а, б*) и фиксирующихся винтами к затылочной кости и позвонкам, в соответствии с предложенной нами методикой, специальных винтов для транспедикулярной фиксации верхних грудных позвонков, а также стержней и поперечных стяжек (см. *рис. 1, в*). Принимая во внимание, что различные отделы ШОП имеют свои анатомические и биомеханические особенности, ЗЦС на различных уровнях выполняли с учетом этого, придерживаясь в то же время основных принципов разработанной нами технологии и этапности ее реализации.

I этап. Скелетирование дорзальных отделов фиксируемых ПДС, репозиция, декомпрессия. В положении больного лежа на животе при осуществлении заднего окципитоцервикоспондилодеза скелетирование чешуи затылочной кости производят на 2 см краинальнее наружного затылочного выступа, а дорзальных отделов шейных или верхних грудных позвонков – в каудальном направлении на необходимом протяжении по общепринятой методике [22]. При этом принципиально важным является возможность четкой визуализации латеральных краев суставных масс шейных позвонков (за исключением C_1 и атлантоосевых суставов) на уровне предполагаемой стабилизации. Затем выполняют прямые и непрямые репозиционные маневры, а при необходимости — декомпрессивный этап оперативного вмешательства.

II этап. Провизорное крепление составных частей системы для ЗЦС к костным элементам фиксируемых ПДС. После предварительного моделирования с помощью специального гибочного ключа Т-образную окципитальную пластину с точечным контактом (см. *рис. 1, а*) устанавливают на затылочной кости каудальнее наружного затылочного выступа так, чтобы два ее отверстия, расположенные на центральной продольной линии, находились в проекции наружного затылочного гребня, и фиксируют к кости двумя винтами. Затем пластины дополнительно фиксируют еще двумя винтами, проведенными через билатерально расположенные симметричные отверстия в ней. Все винты проводят в затылочную кость бикорткально, в соответствии с разработанной нами техникой, с помощью ручных фрез. При разработке технологии заднего окципитоцервикоспондилодеза принимали во внимание результаты исследований, касающихся особенностей рельефа и параметров поперечного сечения затылочной кости в различных ее отделах [1, 30, 38].

Последовательно осуществляют провизорную билатеральную фиксацию цервикальных пластин с точечным контактом (*рис. 1 б*) винтами к суставным массам шейных позвонков на избранном протяжении. Нами разработана методика проведения винтов в суставные массы позвонков среднешейного отдела позвоночника, отличающаяся от существующих вариантов подобной техники [21, 43]. Определяют центр суставной массы каждого фиксируемого позвонка среднешейного отдела позвоночника. Перфорацию коркового слоя костной ткани суставной массы производят в точке, на 1–2 мм медиальнее и краинальнее ее центра, что зависит от степени выраженности возможной пластической деформации дугоотростчатого

сустава вследствие дегенеративных изменений в ПДС. Ориентируясь на доступную визуализацию и инструментальной пальпации наиболее латерально расположенную точку краионального угла верхнего суставного отростка фиксируемого шейного позвонка, перфорируют губчатую костную ткань суставной массы позвонка в направлении этой точки. Такая траектория проведения винта способствует минимизации риска повреждения позвоночной артерии и нервного корешка, а также повышению надежности фиксации цервикальной пластины к суставной массе за счет увеличения протяженности контакта винта с костной тканью. В суставную массу вкручивают винт, продетый в отверстие специально маркированной правой или левой цервикальной пластины, чем достигают ее провизорной монокорткальной фиксации. При таком расположении винта в непосредственной близости от важных сосудистых и нервных структур ШОП отсутствует риск их ятогенного повреждения при максимальной протяженности захвата костной ткани витками резьбы винта, а провизорное крепление цервикальных пластин к суставным массам упрощает предварительный монтаж всей фиксирующей системы и сокращает его время.

При обязательном вовлечении в спондилодез C_{II} использовали описанную в специальной литературе технику [31]. Винт вкручивали в сагittalной плоскости по прямой линии, начинающейся в точке, на 2 мм краинальнее и латеральнее медиальной границы нижнего суставного отростка C_{II} и проходящей в направлении гребня его перешейка.

Что же касается транспедикулярной фиксации Т1, для наиболее точного ориентирования в области корней дуг этого позвонка в каждой конкретной ситуации нами разработана соответствующая техника, не требующая использования специального рентгенологического оснащения операционной. Для этого выполняли билатеральную парциальную заднюю форамиотомию C_{VII} – T_1 , осуществляли инструментальную пальпацию краинальных и медиальных отделов корней дуги T_1 с помощью нервного крючка или диссектора. Винты в области T_1 проводили транспедикулярно по известной методике [23]. При необходимости этот этап заканчивали проведением контрольной рентгенографии.

III этап. Предварительный монтаж системы для ЗЦС. После соответствующей обработки суставных поверхностей дугоотростчатых суставов, их керамо- или аутокостнопластического артродезирования, декортicationи чешуи затылочной кости, дорзальных отделов шейных или грудных позвонков на уровне спондилодеза и моделирования с помощью пластичного шаб-

лона двух стержней соответствующей длины по форме шейного сагиттального контура и переходных отделов ШОП осуществляли предварительный монтаж фиксирующей системы.

IV этап. Окончательный монтаж системы для ЗЦС, прямые компрессионно-дистракционные маневры. При необходимости аподактильно осуществляют завершающие прямые репозиционные или компрессионно-дистракционные маневры на протяжении запланированной стабилизации ПДС, а затем жестко скрепляют элементы фиксирующей системы один с другим и окончательно фиксируют винтами цервикальные пластины к суставным массам. Костные кортикально-губчатые аутотрансплантаты необходимых размеров, взятые из крыла подвздошной кости по известной методике [36], укладывают на подготовленную дорзальную поверхность фиксируемых шейных позвонков или переходных отделов ШОП. При необходимости используют поперечную стяжку, а также проволоку для фиксации костных трансплантатов к затылочной кости или позвонкам. Выполняют специальные тесты для подтверждения стабильности достигнутой фиксации и интраоперационную контрольную рентгенографию. После тщательного гемостаза осуществляют активное дренирование и послойное зашивание операционной раны.

После операции внешнюю иммобилизацию осуществляли мягкими ортезами или синтетическими головодержателями конструкции ИППС [9]. Пациентов активизировали и переводили в положение стоя в 1–2-е сутки после операции. Продолжительность внешней иммобилизации 2–3 мес. Максимальный срок наблюдения составил 35 мес.

Клиническую оценку результатов хирургического лечения всех пациентов этой группы осуществляли в соответствии с критериями Odom [33] в нашей модификации (см. таблицу).

Таблица. Критерии клинической оценки результатов хирургического лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями ШОП (по Odom в нашей модификации)

Критерий	Результат	Характеристика
I	Отличный	Отсутствие жалоб, связанных с оперативным вмешательством по поводу повреждения или заболевания ШОП; пациент может заниматься повседневной деятельностью без ухудшения состояния
II	Хороший	Периодически возникающий дискомфорт, связанный с оперативным вмешательством, но не оказывающий существенного негативного влияния на работоспособность или физическую активность пациента
III	Удовлетворительный	Субъективное улучшение состояния, но физическая активность несколько снижена
IV	Неудовлетворительный	Отсутствие улучшения или ухудшение состояния по сравнению с таковым до операции

Рентгенологическую оценку результатов лечения осуществляли по данным рентгенографии в стандартных проекциях в раннем постоперационном периоде и с функциональной нагрузкой — в позднем постоперационном периоде по общепринятой методике в соответствии с разработанными нами критериями: I — полное костное сращение на всем протяжении спондилодеза; II — выраженные признаки образования костного блока не на всем протяжении спондилодеза при отсутствии рентгенопрозрачных участков; III — признаки образования костного блока не на всем протяжении спондилодеза при наличии рентгенопрозрачных участков шириной менее 1 мм; IV — признаки образования костного блока не на всем протяжении спондилодеза при наличии рентгенопрозрачных участков шириной более 1 мм; V — наличие линейной и/или угловой подвижности на уровне спондилодеза.

Стабильность положения как фиксирующей конструкции в целом, так и отдельных ее элементов оценивали по данным рентгенологического исследования также в соответствии с разработанными нами критериями: I — металлоконструкция стабильна при отсутствии признаков поломки, рассоединения или миграции ее составных частей; II — металлоконструкция стабильна при наличии минимальных признаков поломки, рассоединения или незначительной миграции одной из ее составных частей; III — металлоконструкция нестабильна при наличии признаков поломки или значительной миграции одной или более ее составных частей.

Результаты и их обсуждение. Результаты применения разработанной нами технологии ЗЦС с использованием фиксирующей конструкции на основе стержней представлены на рис. 2–4.

У всех больных, кроме одного, который умер по причинам, не связанным с оперативным вмешательством, отмечена положительная динамика по данным клинической оценки

результатов лечения (93,3% — в соответствии с критериям Odom в нашей модификации). У пациентов всего проведены 110 винтов (24 — в затылочную кость, 13 — в C_{II} , 63 — в $C_{III}-C_{VI}$, 10 — транспедикулярно в T_1) в соответствии с существующими и разработанной нами методиками. У 1 (6,7%) больного во время выполнения оперативного вмешательства возникла ликворея при установке Т-образной окципитальной пластины, которая прекратилась после полного вкручивания винта в затылочную кость. Этому же пациенту через 30 мес после операции по его требованию металлоконструкция была удалена, при этом признаков ликвореи при выкручивании винтов из затылочной кости не отмечали, а прочность фиксации элементов разработанной нами системы для ЗЦС как между собой, так и в костной ткани, сохранялась. Каких-либо клинически выраженных осложнений, связанных с техникой проведения винтов или с фиксирующей конструкцией для ЗЦС, во время или после операции не отмечали.

Стабильность положения как конструкции в целом, так и отдельных ее элементов в оценивали клинически и рентгенологически по разработанным нами критериям. У 14 (93,3%) больных она соответствовала I критерию. У одной (6,7%) пациентки, которой установлена поперечная стяжка, возникла ее поломка в непосредственной близости от одного из стержней, что не повлекло за собой жалоб или клинических симптомов в отдаленном послеоперационном периоде (II критерий) и не оказalo неблагоприятного влияния на результат лечения. Фиксирующая конструкция у этой пациентки удалена по настоянию родителей через 35 мес после оперативного вмешательства. Интраоперационно отмечена прочная фиксация винтов в костной ткани и надежность соединения элементов конструкции. Костное сращение по данным рентгенографии на уровне спондилодеза отмечено

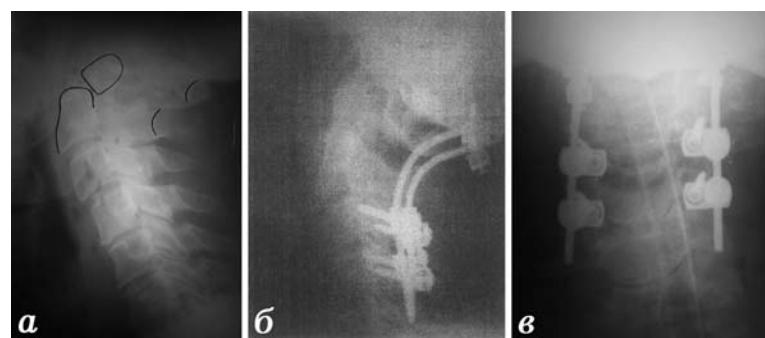


Рис. 2. Фотоотпечатки рентгенограмм больного Р., которому выполнен задний мультисегментарный окципитоцервико-торакоспондилодез: а — рентгенограмма в боковой проекции при поступлении; б и в — рентгенограммы в боковой и переднезадней проекциях через 6 мес после операции.



Рис. 3. Фотоотпечатки рентгенограмм больной Э., которой выполнен задний моносегментарный цервикоспондилодез: а — рентгенограмма в боковой проекции при поступлении, через 1 мес после травмы; б и в — рентгенограммы в боковой и переднезадней проекциях через 6 мес после операции.

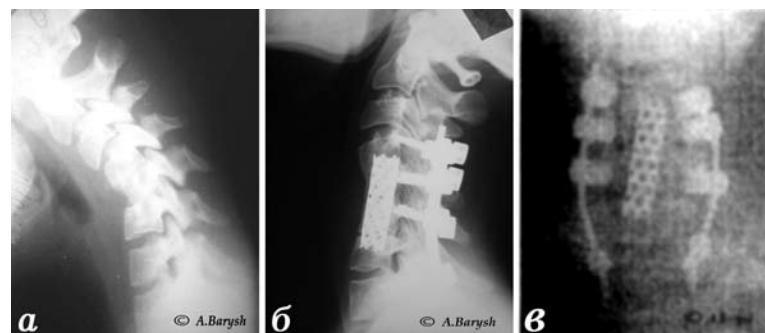


Рис. 4. Фотоотпечатки рентгенограмм больной М., которой выполнен комбинированный мультисегментарный передний межтеловой металлокерамоспондилодез $C_{IV}-C_{VII}$ и задний аутокостнопластический цервикоторакоспондилодез $C_{IV}-T_1$: а — рентгенограмма в боковой проекции до операции (3 мес после травмы и переднего межтелового аутокостнопластического цервикоспондилодеза $C_{IV}-C_{VII}$); б и в — рентгенограммы в боковой и переднезадней проекциях через 24 мес после операции.

у всех больных (I–III критерии). Максимально точно оценить по данным рентгенологических исследований степень костного сращения не всегда возможно, так как этому препятствует наличие металлоконструкции. Возможно, более полную информацию можно получить после применения дополнительных современных методов исследования (например, компьютерной томографии).

В современной русскоязычной литературе сообщения о выполнении заднего окципитоцервикоспондилодеза с использованием погружных металлоконструкций достаточно редки, причем, число клинических наблюдений невелико [2, 4, 14, 15]. Более широко такие фиксаторы применяют в зарубежных клиниках [34, 42]. Так, T. Shimizu и соавторы [40] проанализировали результаты лечения 22 больных после выполнения ОЦС с применением новой фиксирующей системы оригинальной конструкции и сделали весьма оптимистические выводы. Однако у 2 больных возник перелом затылочной кости при закручивании в нее винтов.

Для стабилизации среднешейного отдела позвоночника предложены и нашли применение погружные металлоконструкции на основе стержней, фиксирующиеся к суставным массам, обладающие рядом преимуществ по сравнению с пластинами. Результаты исследований свидетельствуют, что применение конструкций такого типа может быть методом выбора при наличии костных дефектов заднего опорного комплекса ПДС ШОП, особенно при необходимости выполнения мультисегментарного ЗЦС [10, 20, 26, 28, 29]. Однако дискуссия относительно целесообразности применения той или иной фиксирующей системы на основе стержней и о преимуществах и недостатках различных траекторий проведения винтов в суставные массы шейных позвонков продолжается [21, 28, 43].

Разработанная в ИППС технология ЗЦС и фиксирующая система на основе стержней для ее реализации имеют ряд преимуществ и отличительных особенностей. Одной из них является наличие чередующихся острых выступов и впадин на участках окципитальной и цервикальных пластин, прилегающих к дорзальной поверхности затылочной кости и суставных масс шейных позвонков. Это позволяет создать эффект точечного контакта металлоконструкции с костной тканью, что способствует повышению надежности фиксации в этой анатомической области с учетом особенностей рельефа затылочной кости и суставных масс и оптимизации reparативных процессов в области спондилодеза. Кроме того, отверстия для проведения винтов в цервикальных пластинах расположены так, что это позволяет варьировать угол проведения

винтов в зависимости от конкретной клинической ситуации и анатомических особенностей ШОП каждого пациента, что особенно важно при значительно выраженных дегенеративных изменениях и артрозной деформации в области дугоотростчатых суставов. Разработанная нами методика проведения винтов в суставные массы позвонков среднешейного отдела позвоночника не требует применения специальных устройств или технического оснащения, минимизирует риск ятрогенного повреждения позвоночной артерии и нервного корешка, способствует повышению надежности фиксации цервикальной пластины к суставной массе благодаря увеличению протяженности контакта винта с костной тканью. Раздельная фиксация цервикальных пластин к определенным позвонкам и последующая провизорная сборка конструкции с помощью смоделированных по форме и размерам стержней обеспечивает соответствие фиксирующей конструкции особенностям ПДС ШОП различной протяженности. Такая провизорная сборка устройства позволяет аподактильно осуществить тонкие репозиционные или компрессионно-дистракционные маневры на завершающем этапе оперативного вмешательства, в том числе и в целях восстановления или коррекции шейного сагиттального контура и сагиттального краниоцервикального баланса. Применение стержней обеспечивает многоплоскостную стабильность ПДС на протяжении стабилизации, а небольшие размеры и масса стержней позволяют адекватно осуществить аутокостнопластический спондилодез. Немаловажно и то, что узлы фиксации системы после ее окончательного монтажа расположены на большем удалении от постоянных центров вращения шейных позвонков, чем при спондилодезе с использованием пластин, что увеличивает рычаг ее действия, а следовательно, уменьшается необходимость делать систему чрезмерно громоздкой. Конструктивные особенности фиксирующей системы ИППС позволяют значительно упростить процесс ее монтажа и сократить продолжительность оперативного вмешательства.

Повреждения ШОП и их последствия, дегенеративные заболевания, а также опухоловое поражение являются наиболее частыми показаниями к осуществлению мультисегментарного ЗЦС и цервикоторакодеза [20, 23, 27, 42]. По данным исследователей, костная масса суставных масс шейных позвонков уменьшается в каудальном направлении от C_{II} до C_{VII} , в то время как диаметр корней дуг увеличивается в нижнешейном отделе позвоночника, а в области верхнегрудных позвонков представляется оптимальная возможность для транспедикулярного проведения винтов [17, 20].

В то же время, в специальной литературе подчеркивается необходимость обязательного выполнения КТ на этапе предоперационного планирования в области шейно-грудного перехода и специального контроля во время выполнения операции [41]. Не исключая этого, мы разработали соответствующую технику интраоперационного определения анатомических ориентиров корней дуг С_{VII}–Т_I, не требующую специального рентгенологического оснащения операционной. Использование этой техники как элемента новой технологии ЗЦС с применением металлоконструкции на основе стержней позволяет осуществить ЗЦС любой протяженности при наличии костных дефектов в области заднего опорного комплекса шейных ПДС, шейно-грудного перехода и верхних грудных позвонков.

Таким образом, разработанная в ИППС новая технология ЗЦС с использованием фиксирующей металлоконструкции на основе стержней для хирургического лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями ШОП эффективна и безопасна для стабилизации шейных ПДС на любом протяжении при минимальном риске возникновения осложнений как на всех этапах оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Разработанные критерии оценки результатов хирургического лечения пациентов позволяют всесторонне оценить ортопедический аспект эффективности оперативного вмешательства в ближайшем и отдаленном периоде.

Список литературы

- Барыш А.Е. Новые технологии заднего шейного спондилодеза. Часть 1: Верхне-шейный отдел позвоночника // Травма. — 2005. — Т.6, №2. — С.180–185.
- Ветрилэ С.Т., Колесов С.В. Лечение больных с повреждениями верхне-шейного отдела позвоночника // Материалы симпоз. с междунар. участием "Повреждения и заболевания шейного отдела позвоночника". — М., 2004. — С.46–48.
- Корж Н.А., Барыш А.Е. Моносегментарный задний цервикоспондилодез фиксатором нашей конструкции // Материалы науч. конф. "Современные технологии в травматологии и ортопедии" к 75-летию со дня рождения лауреата Государственной премии СССР заслуженного изобретателя РСФСР профессора К.М. Сиваша. — М., 1999. — С.211.
- Корж Н.А., Барыш А.Е. Стабилизация окципито-атлантоаксиального комплекса из заднего доступа // Хирургия позвоночника. — 2005. — №1. — С.8–15.
- Корж Н.А., Барыш А.Е. Спондилодез в современной хирургии позвоночника // Травма. — 2005. — Т.6, №4. — С.390–398.
- Корж Н.А., Радченко В.А., Барыш А.Е. и др. Оперативное лечение осложненных повреждений шейного отдела позвоночника // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). — К.: Книга плюс, 2001. — С.120–144.
- Полищук Н.Е., Слынько Е.И., Хотейт Н.Н. Хирургическое лечение дисковенных радикуломиелопатий шейного отдела позвоночника. — К.: Книга плюс, 2004. — 143 с.
- Пат. 62543 А Україна. A61B17/56. Пристрій для хірургічного лікування пошкоджень та захворювань шийного відділу хребта / О.Є. Бариш, М.О. Корж, С.А. Лада та ін. (Україна). — Заявл. 08.04.03; Опубл. 15.12.03 // Бюл. №12.
- Пат. 63983 А Україна. A61F5/01, A61F5/055. Головоутримувач / О.Є. Бариш, М.О. Корж, Г.Х. Грунтовський та ін. (Україна). — Заявл. 24.11.03; Опубл. 16.08.04 // Бюл. №8.
- Рамих Э.А. Эволюция хирургии повреждений позвоночника в комплексе восстановительного лечения // Хирургия позвоночника. — 2004. — №1. — С.85–92.
- Рамих Э.А. Травма нижнего шейного отдела позвоночника: диагностика, классификация, лечение // Хирургия позвоночника. — 2005. — №3. — С.8–24.
- Слинько Є.І. Ургентна нейрохірургічна допомога при ускладненій хребетно-спинномозковій травмі в Україні // Укр. нейрохірург. журн. — 2005. — №3. — С.63–74.
- Слинько Є.І., Вербов В.В., Бурик В.М., Бринкач І.С. Сучасні методи стабілізації шийного відділу хребта при його травматичному пошкодженні, результати хірургічного лікування // Укр. нейрохірург. журн. — 2005. — №3. — С.77–78.
- Соленый В.И., Марченко А.А., Кирпа Ю.И. Хирургическое лечение осложненной травмы верхне-шейного отдела позвоночника // Тез. докл. XI съезда травматологов-ортопедов Украины. — X., 1991. — С.141–142.
- Юндін В.І. Нові технології в хірургіческому лікуванні опухолей шейного отдела позвоночника // Матеріали симпоз. с междунар. участием "Повреждения и заболевания шейного отдела позвоночника". — М., 2004. — С.189–191.
- Abdu W.A., Bohlman H.H. Techniques of subaxial posterior cervical spine fusions: an overview // Orthopedics. — 1992. — V.15, N3. — P.287–295.
- Abumi K., Itoh H., Kotani Y. Cervical pedicle screw fixation // The cervical spine surgery atlas / Ed. H.N. Herkowitz. — 2nd ed. — Philadelphia; Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P.411–422.
- Abumi K., Kaneda K. Pedicle screw fixation for nontraumatic lesions of the cervical spine // Spine. — 1997. — V.22, N16. — P.1853–1863.
- Abumi K., Shono Y., Ito M. et al. Complications of pedicle screw fixation in reconstructive surgery of the cervical spine // Spine. — 2000. — V.25, N8. — P.962–969.
- Albert T.J., Klein G.R., Joffe D., Vaccaro A.R. Use of cervicothoracic junction pedicle screws for reconstruction of complex cervical spine pathology // Spine. — 1998. — V.23, N14. — P.1596–1599.
- An H.S. Cervical spine trauma // Spine. — 1998. — V.23, N24. — P.2713–2729.

22. An H.S., Simpson J.M. Surgery of the cervical spine. — Baltimore; Tokyo: Martin Dunitz Ltd, 1994. — 432 p.
23. An H.S., Vaccaro A., Cotler J.M., Lin S. Spinal disorders at the cervicothoracic junction // Spine. — 1994. — V.19, N22. — P.2557–2564.
24. Anderson P.A., Henley M.B., Grady M.S. et al. Posterior cervical arthrodesis with AO reconstruction plates and bone graft // Spine. — 1991. — V.16, N3, suppl. — P.72–79.
25. Anderson P.A., Oza A.L., Puschak T.J., Sasso R. Biomechanics of occipitocervical fixation // Spine. — 2006. — V.31, N7. — P.755–761.
26. Börm W., König R.W., Hübner F., Richter H.-P. First clinical experiences with a new cervical fixation device – technical report // Zbl. Neurochir. — 2003. — Bd.3. — S.123–127.
27. Bueff H.U., Lotz J.C., Colliu O.K. et al. Instrumentation of the cervicothoracic junction after destabilization // Spine. — 1995. — V.20, N16. — P.1789–1792.
28. Fagerström T., Hedlund R., Mosnier T. et al. Hooks vs screws vs hybrid fixation of the cervical spine. A biomechanical study of fixation strategies // Proc. of the 21st Annual Meeting of the CSRS-ES. — Roma (Italy), 2005. — P.49–50.
29. Harris B.M., Hilibrand A.S., Nien Y.-H. et al. A comparison of three screw types for unicortical fixation in the lateral mass of the cervical spine // Spine. — 2001. — V.26, N22. — P.427–2431.
30. Hertel G., Hirschfelder H. In vivo and in vitro CT analysis of the occiput // Eur. Spine J. — 1999. — V.8. — P.27–33.
31. Jeanneret B. Posterior fusion of the cervical spine // Spine. — 1992. — V.6, N3. — P.475–501.
32. Jeanneret B. Posterior rod system of the cervical spine: a new implant allowing optimal screw insertion // Eur. Spine J. — 1996. — V.5. — P.350–356.
33. Jenis L.G., An H.S., Simpson J.M. A prospective comparison of the standart and reverse Robinson cervical grafting techniques: radiographic and clinical analyses // J. Spine Disord. — 2000. — V.13, N.5. — P.369–373.
34. Koh Y.D., Lim T.-H., You J.W., An H.S. A biomechanical comparison of modern anterior and posterior plate fixation of the cervical spine // Spine. — 2001. — V.26, N1. — P.15–21.
35. Kotani Y., Cunningham B.W., Abumi K., McAfee P.C. Biomechanical analysis of cervical stabilization systems: an assessment of transpedicular screw fixation in the cervical spine // Spine. — 1994. — V.19, N22. — P.2529–2539.
36. Kurz L.T., Garfin S.R., Booth R.E. Harvesting autogenous iliac bone grafts: a review of complications and techniques // Spine. — 1989. — V.14, N12. — P.1324–1331.
37. McCullen G.M., Garfin S.R. Spine update: cervical spine internal fixation using screw and screw-plate constructs // Spine. — 2000. — V.25, N5. — P.643–652.
38. Papagelopoulos P.J., Currier B.L., Stone J. et al. Biomechanical evaluation of occipital fixation // J. Spin. Disord. — 2000. — V.13, N4. — P.336–343.
39. Roy-Camille R., Saillant G., Laville C., Benazet J.P. Treatment of lower cervical spinal injuries —C3 to C7 // Spine. — 1992. — V.17, N105. — P.442–446.
40. Shimizu T., Tanouchi T., Toda N. et al. RRS loop spinal system. A new fixation device for occipito-cervical or -thoracic fixation. A preliminary report // Spineweek-2004. — Porto, Portugal, May 30–June 05, 2004. — P.462.
41. Tian W., Liu Y.-J. The study of accuracies of screw placement in lower cervical pedicle assisted by computed navigation system // Proc. of the XXII Annual Meeting of the CSRS-ES. — Berlin (Germany), 2006. — P.35.
42. Vaccaro A.R., Albert T.J. Spine surgery. Tricks of the trade. — New York; Stuttgart: Thieme Med. Publ. Inc., 2003. — 212 p.
43. Xu R., Haman S.P., Ebraheim N.A., Yeasting R.A. The anatomic relation of lateral mass screws to the spinal nerves: a comparison of the Magerl, Anderson and An techniques // Spine. — 1999. — V.24, N19. — P.2057–2061.

Сучасні аспекти заднього спондилодезу при хірургічному лікуванні пошкоджень та захворювань шийного відділу хребта

Барыш О.Є.

Наведені результати хірургічного лікування 15 пацієнтів з пошкодженням та захворюванням шийного відділу хребта різної локалізації з використанням розробленої в клініці нової технології заднього спондилодезу та фіксуючої системи на основі стрижнів. Аналіз цих результатів за допомогою розроблених критеріїв комплексної оцінки оперативних втручань свідчить про ефективність та безпечність застосування запропонованої технології заднього спондилодезу різної протяжності та локалізації, а також за наявності дефектів кісткових елементів заднього опорного комплексу шийних хребтових рухових сегментів.

Modern aspects of posterior fusion for surgical treatment of injuries and disorders of the cervical spine

Barysh A.E.

Outcomes of surgical treatment of 15 patients with the cervical spine injuries and disorders of different localization by means of a novel technology of posterior fusion with a device on the base of rods developed at the clinic are presented. An analysis of these outcomes with help of developed criteria for comprehensive estimation of surgery performed, allows to speak well about effectiveness and safety of the technology proposed for posterior fusion of different length and localization as well as with presence of defects in posterior supporting structures of the cervical functional spinal units.

Комментарий

к статье А.Е. Барыша “Современные аспекты заднего спондилодеза при хирургическом лечении повреждений и заболеваний шейного отдела позвоночника”

Хирургическое лечение повреждений и заболеваний шейного отдела позвоночника — чрезвычайно ответственная задача современной нейрохирургии в силу анатомических и биомеханических особенностей этого отдела опорно-двигательной системы, специфики взаимоотношений сосудистых и нервных структур позвоночника в этом отделе, а также тяжести клинических симптомов у пациентов этой категории.

По мере усовершенствования технических возможностей современного общества усложняются и технологии лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями шейного отдела позвоночника. Однако необходимо отметить в ряде случаев отсутствие четкости и продуманной тактики в отношении хирургического лечения больных с патологией данной локализации в Украине. Автор статьи представляет результаты лечения таких больных с использованием погружной фиксирующей системы конструкции ИППС, и результаты эти представляются достаточно обнадеживающими. Применение описанной технологии цервикоспондилодеза с использованием разработанного устройства позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных и достичь их скорейшей медико-социальной реабилитации, что актуально для современной нейрохирургии.

*В.И. Сипитый, д.м.н., профессор
засл. деятель науки и техники Украины
зав. кафедрой нейрохирургии ХГМУ*

УДК 616.714.35–005.001.35:611.9:616–007

Синдромы нейроваскулярной компрессии образований задней черепной ямки в сочетании с аномалией Киари

Федирко В.О.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Приведены анатомо-топографические особенности, характерные для задней черепной ямки (ЗЧЯ) малых размеров, и частота аномалии Арнольда-Киари (АК) при обследовании 220 пациентов в группе с нейроваскулярно-компрессионными синдромами (НВКС), в частности, невралгией тройничного и языкоглоточного нервов, гемилицевым спазмом, синдромом Меньера, эссенциальной пароксизмальной артериальной гипертензией. Морфотопометрические параметры ЗЧЯ, измеренные по данным магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга, приведены в сравнении с таковыми в группе контроля, выявлены их достоверные различия. Высказана гипотеза о роли особенностей структуры и размеров ЗЧЯ в патогенезе НВКС черепных нервов.

Ключевые слова: *нейроваскулярно-компрессионные синдромы, задняя черепная ямка, опущение миндалин мозжечка в спинномозговой канал, аномалия Киари.*

Введение. Вопросам этиологии и патогенеза НВКС черепных нервов, клиническими проявлениями которых могут быть невралгия тройничного и языкоглоточного нервов, гемилицевый спазм, синдром Меньера, пароксизмальная артериальная гипертензия, посвящено большое число исследований [8, 10, 12]. В литературе приведены единичные сообщения о сочетании АК с тем или иным синдромом нейроваскулярной компрессии, в частности, невралгией тройничного нерва [7, 13], гемилицевым спазмом [5] артериальной гипертензией [2]. По данным эпидемиологических исследований, частота выявления невралгии тройничного нерва составляет от 100 до 200 на 1 млн. населения [14], гемилицевого спазма у женщин — 14,5, у мужчин — 7,4 на 100 000 населения; частота других НВКС не изучена, но она значительно меньше названных. Частота выявления АК у обследованных пациентов составляет 3,5% [6]. В то же время, J. Meadows и соавторы [11] из 22 591 пациента, у которых проведена МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга, у 175 (0,77%) выявили АК. Н.Е. Крупина и соавторы [1] выявили АК у 530 (3,9%) из 13 500 амбулаторных пациентов с неврологическими симптомами. Проанализировав собственные наблюдения (более 1500 больных, обследованных амбулаторно, и 243 — оперированных по поводу НВКС в период с 1996 по 2004 г., мы обратили внимание на сопутствующие основному синдрому жалобы и симптомы и обнаружили особенности строения ЗЧЯ по данным МРТ у многих пациентов. Соответственно, нами предложена гипотеза о роли анатомо-топографических особенностей ЗЧЯ в патогенезе НВКС.

В доступной литературе мы нашли только одно сообщение [9], созвучное нашей гипотезе

о роли анатомо-топографических особенностей строения ЗЧЯ как фактора, играющего весомую роль в возникновении и течении НВКС.

Задачей исследования было изучение частоты выявления АК в группе пациентов с НВКС черепных нервов, особенностей клинико-неврологических проявлений у этих пациентов, а также выбор оптимальной лечебной тактики при сочетании НВКС с АК.

Материалы и методы исследования. Обследованы 220 пациентов с НВКС (или гиперактивной дисфункцией черепных нервов) ЗЧЯ, которых лечили в клинике с 1996 по 2004 г. (в исследование не включали пациентов с НВКС, сочетающимися с опухолями ЗЧЯ из-за возможного объемного воздействия на ее структуры и дистопии миндалин мозжечка в затылочно-шейную дуральную воронку), и 100 пациентов, отобранных методом случайной выборки из числа больных, пришедших на амбулаторный прием (группа сравнения — пациенты без объемных новообразований либо НВКС), в период 2003–2004 г.

Всем больным проведена МРТ головного мозга. Диагноз НВКС устанавливали на основании анализа характерных жалоб, данных анамнеза, клинико-неврологических проявлений, а также результатов применения нейровизуализирующих методов диагностики. Состояние структур ЗЧЯ, их взаимоотношения и линейные измерения оценивали в трех проекциях МРТ. В аксиальной и фронтальной плоскостях учитывали наличие миндалин мозжечка в проекции большого затылочного отверстия (БЗО); в сагittalной плоскости — уровень расположения миндалин мозжечка по отношению к линии Чемберлена. Опущение миндалин мозжечка в затылочно-шейную дуральную воронку на 3–5 мм и более расценивали как АК [3, 4, 11].

У 220 пациентов основной группы выполнены 227 операций, у всех произведена ревизия структур мосто-мозжечкового угла, интраоперационно подтверждено наличие нейроваскулярной компрессии.

Результаты и их обсуждение. Из 220 больных с НВКС у 29 (13,1%) выявлены АК I степени (опущение миндалин мозжечка в пределах задней дуги СІ позвонка); в группе сравнения — у 3 (3%) из 100.

Возраст пациентов основной группы от 19 до 77 лет, в среднем 55 лет, в группе сравнения — от 17 до 70 лет, в среднем 48 лет. В основной группе женщин было 137, мужчин — 83; в группе сравнения — соответственно 63 и 37.

В основной группе у 201 пациента диагностирована невралгия тройничного нерва, у 20 из них — в сочетании с АК; у 11 — гемилицевого спазма, у 4 из них — в сочетании с АК; у 3 — синдром Меньера, у 2 — в сочетании с АК; у 4 — невралгия языкового нерва, у 2 — в сочетании с АК; у 10 — пароксизмальная артериальная гипертензия, из них у 9 — в сочетании с другими НВКС, у 1 — с АК.

При детальном опросе и обследовании пациентов основной группы выявляли жалобы и симптомы, соответствующие зоне поражения какого-либо черепного нерва: при невралгии — приступообразную боль в зоне иннервации

тройничного, языкового нервов; при гемилицевом спазме — спастические насильтственные сокращения мышц одной половины лица; при синдроме Меньера — одностороннее нарушение слуха, шумы, приступообразное головокружение, статокоординаторные нарушения; при сосудистой компрессии левой ростровентролатеральной поверхности продолговатого мозга — пароксизмальное повышение артериального давления, которое не снижалось или частично снижалось под влиянием лекарственных средств. Наряду с этим многие пациенты жаловались на боль в шейно-затылочном и лобно-височных отделах, ретроорбитальную, усиливающуюся или провоцируемую физической нагрузкой; головокружение; шаткость или неуверенность походки; боль и парестезию в поясе верхних конечностей; слабость и парестезии, чувство "онемения" верхних конечностей — преимущественно в дистальных отделах; ощущение "кома в горле", кратковременную преходящую дисфонию и дисфагию; ощущение "стягивания" в области углов нижней челюсти, верхне-передней поверхности шеи; чувство давления за грудиной; "невозможность глубоко вдохнуть"; немотивированное чувство страха; длительный запор; учащенные позывы к мочеиспусканию, при этом иногда необходимость натуживания при мочеиспускании (см. **таблицу**).

Таблица. Клинико-неврологические проявления, характерные для АК

Жалобы и симптомы	Частота выявления в группах					
	основной				сравнения	
	у всех пациентов		у пациентов с опущением миндалин			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боль в шейно-затылочной области (не связанная с зоной иннервации определенного нерва)	46	20,9*	25	86,2***	12	12
Боль в лобно-височных отделах, ретроорбитальная, псевдотуморозная (исключая невралгическую)	51	23,2	23	79,3**	48	48
Исчезновение боли при определенном положении головы	27	12,3*	18	62,1***	5	5
Головокружение, статокоординаторные нарушения	148	67,3	27	93,1	3	3
Боль и парестезии в поясе верхних конечностей	32	14,5	22	75,9***	10	10
Слабость и парестезии в верхних конечностях	34	15,5*	23	79,3***	7	7
Ощущение "кома" в горле, дисфония, дисфагия	19	8,6*	19	65,6***	2	2
Чувство давления за грудиной, чувство страха	15	6,8	11	37,9**	4	4
Дисфункция органов таза	9	2,7	8	27,5**	1	1

Примечание. * — значительную частоту головокружения, статокоординаторных нарушений в основной группе можно объяснить побочным эффектом карбамазепинов, что делает невозможной сравнительную характеристику этого показателя с таковым в контроле. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в группе сравнения (критерий Стьюдента, t-тест): * — $P<0,05$; ** — $P<0,01$; *** — $P<0,001$.

В основной группе по данным МРТ у 29 пациентов выявлена АК I степени, у 19 из них — отмечены два характерных симптома вклиниения миндалин мозжечка в шейно-дуральную воронку (у 23 из 29) предшествовали проявлению синдрома НВКС на 3–19 лет. В группе сравнения возраст больных, у которых выявлено опущение миндалин мозжечка, в среднем 43 года, т.е., достоверно не отличался от такового в основной группе.

В основной группе возраст пациентов в среднем составлял 55 лет, у пациентов с АК — 46 лет; длительность существования основного заболевания (НВКС) — соответственно 9 лет и 3 года. У пациентов с АК симптомы вклиниения минда-

лин мозжечка в шейно-затылочную дуральную воронку (у 23 из 29) предшествовали проявлению синдрома НВКС на 3–19 лет. В группе сравнения возраст больных, у которых выявлено опущение миндалин мозжечка, в среднем 43 года, т.е., достоверно не отличался от такового в основной группе.

По данным МРТ АК I степени выявлена у 29 пациентов. У 19 из них миндалины мозжечка располагались на 5–12 мм ниже линии Чемберлена, у 10 — на 3–5 мм. При этом симптомы вклиниения отмечены у всех пациентов. В то же время, в 2 наблюдениях при отсутствии симптомов нижний край миндалин мозжечка располагался на уровне нижнего края дуги СІ позвонка (соответственно на 8 и 10 мм). В группе сравнения опущение миндалин мозжечка на 5 мм было в 1 наблюдении и сопровождалось ощущением удушья, давления за грудиной, парестезиями верхних конечностей, статокоординаторными нарушениями, у 2 — на 3–5 мм, без клинических проявлений (рис. 1).

В основной группе угол разворота граней пирамид височных костей, измеренный в аксиальной проекции на уровне выхода корешков тройничных нервов, составлял в среднем $(108 \pm 3)^\circ$, при синдроме АК — $(94 \pm 2)^\circ$, в контрольной группе — $(112 \pm 3)^\circ$. Достоверно отличие с контролем в группе с синдромом АК ($t=4,99$; $P<0,01$). В тоже время, в основной группе значительно чаще выявляли пациентов, у которых угол разворота граней пирамид был в пределах $80–100^\circ$ ($t=4,96$; $p<0,01$). Расположение корешков VII, VIII пар черепных нервов по отношению к горизонтальной линии, измеренное в аксиальной плоскости, в контрольной группе имело в основном направление кверху — оральное направление в 88% наблюдений, в основной группе преобладало оральное направление — в 67,7% либо горизонтальное — в 27%, у пациентов с синдромом АК — горизонтально — у 52% или вниз (дорсальное направление) — у 41%. Горизонтальное и дорсальное расположение корешков, как в основной группе, так и при синдроме АК ($p<0,05$; $p<0,01$)

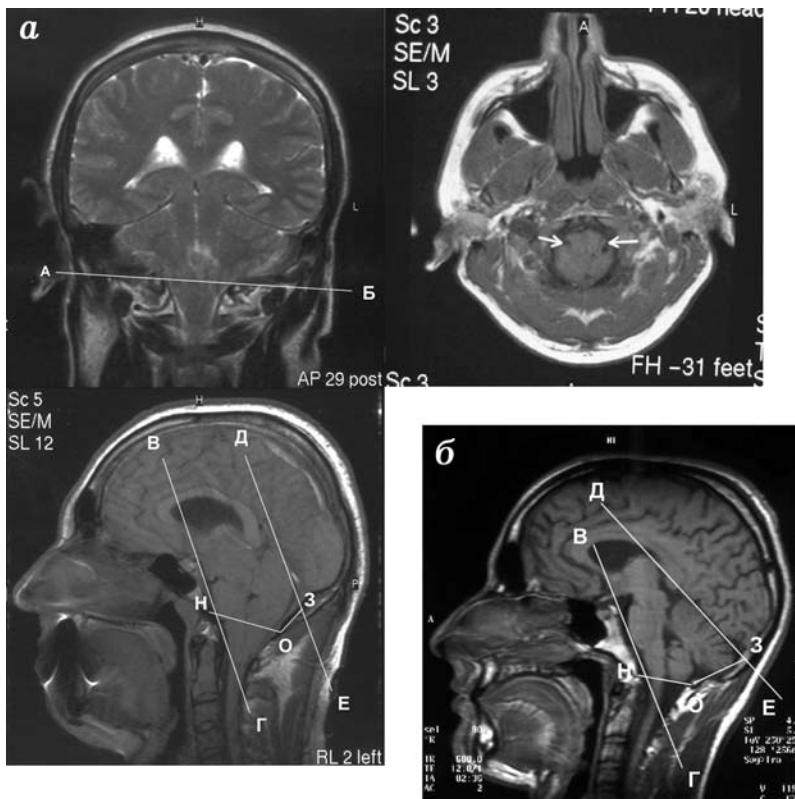


Рис. 1. МРТ. а — фронтальная, сагиттальная, аксиальная проекции, АК; б — сагиттальная проекция, в норме.

Фронтальная проекция. АБ — уровень БЗО, миндалины мозжечка расположены ниже него; сагиттальная проекция. НО (Н — basion ската, О — opistion затылочной кости) — уровень БЗО, миндалины мозжечка опущены до уровня дуги СІ позвонка; ВГ — плоскость ската; ДЕ — плоскость намета мозжечка (пример параллельного расположения линий намета и ската, угол между линиями ВГ и ДЕ — 15°); ЗО — высота чешуи затылочной кости — расстояние от opistion до внутреннего затылочного бугра; аксиальная проекция — уровень БЗО, вместе с продолговатым мозгом в просвете БЗО миндалины мозжечка (стрелками обозначены промежутки между продолговатым мозгом и миндалинами мозжечка — позвоночные артерии).

выявляли достоверно чаще, чем в контрольной группе (**рис. 2**).

У 220 пациентов основной группы выполнены 227 операций: в 219 наблюдениях — микросудистая декомпрессия (МСД) соответствующего черепного нерва, в 5 из них — повторное вмешательство, ревизия и редекомпрессия, в 3 — дополненная селективной проксимальной ризотомией (при невралгии тройничного нерва). При сочетании НВКС с АК в 7 наблюдениях произведена одномоментная операция МСД корешка соответствующего нерва и декомпрессии крациоцервикального сочленения. У 3 больных при сочетании синдрома невралгии тройничного нерва с АК, опущении миндалин мозжечка до уровня середины дуги СІ позвонка и наличии выраженных симптомов вклинения миндалин мозжечка первым этапом осуществлена декомпрессия крациоцервикального сочленения — для предотвращения большого вклинения миндалин во время спинального дренирования спинномозговой жидкости (проводимого во время МСД); вторым этапом — МСД тройничного нерва. У одного из этих больных после декомпрессии крациоцервикального сочленения отмечен регресс симптомов как вклинения миндалин мозжечка, так и невралгии тройничного нерва. В 2 наблюдениях первично выполнена операция МСД, однако ввиду прогрессирования симптомов вклинения миндалин мозжечка, вторым этапом произведена декомпрессия крациоцервикального сочленения.

В остальных 17 наблюдениях доминирование НВКС черепного нерва обусловило выбор операции МСД. Регресс симптомов основного заболевания после операции и незначительная выраженность симптомов вклинения миндалин мозжечка обусловили отказ от выполнения второго вмешательства, предусматривавшего декомпрессию крациоцервикального сочленения, хотя не исключено в последующем обращение этих пациентов за нейрохирургической помощью.

В раннем послеоперационном периоде полный регресс проявлений НВКС черепных нервов достигнут в 210 наблюдениях,

частичный — в 8, отсутствие изменений — в 2. У 12 пациентов после декомпрессии крациоцервикального сочленения отмечено существенное улучшение состояния, исчезновение большинства жалоб и симптомов, обусловленных вклинением миндалин мозжечка.

Проанализировав результаты наблюдения за пациентами с НВКС с точки зрения анатомических особенностей строения ЗЧЯ, мы установили значительную частоту низкого расположения миндалин мозжечка у этих пациентов по сравнению с таковым у пациентов общего неврологического профиля (соответственно 13,1 и 3%, $t=4,71$, $P<0,01$). Отмеченные особенности строения ЗЧЯ обусловливают более тесное прилегание сосудов и нервов в мосто-мозжечковом углу, и, как следствие, по-видимому, более частое возникновение НВКС. В наших наблюдениях проявления синдрома вклинения миндалин мозжечка в затылочно-шейную дуральную воронку отсутствовали в 5

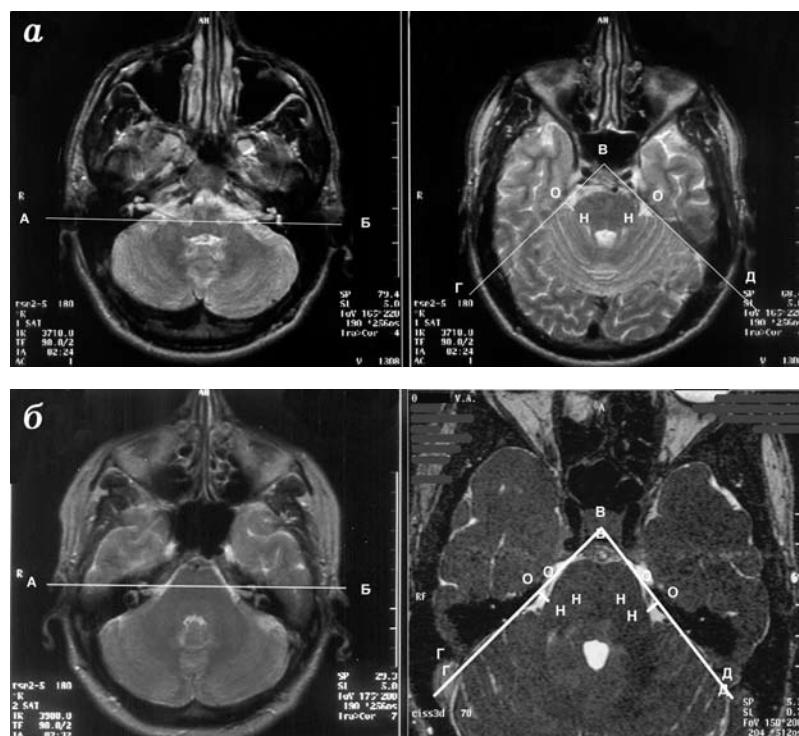


Рис. 2. МРТ, аксиальная проекция. а — в норме. Линия АБ проведена на уровне выхода корешков VII, VIII черепных нервов из ствола мозга; дистальные отделы их направлены латерально-вверх/орально. Угол ГВД: лучи ВГ и ВД проведены по линиям граней пирамид височных костей на уровне выхода корешков тройничного нерва из моста. Линия НО — ширина боковой цистерны моста — перпендикуляр от мосто-мозжечкового сочленения на уровне выхода корешков V черепного нерва к линии задней грани пирамиды височной кости. б — дистальные отделы корешков VII, VIII черепных нервов расположены ниже линии АБ и направлены латерально-вниз/дорзально.

из 29 (17,2%) наблюдений, что близко к данным других исследователей, которые отмечали это в 14% наблюдений [11]. Вместе с тем, считаем, что НВКС у больных с АК как раз и были обусловлены малыми размерами ЗЧЯ.

Мы, безусловно, согласны с мнением других исследователей [13], что всем пациентам с невралгией тройничного нерва необходимо проведение МРТ крациоцервикального сочленения, полагаем, что это необходимо всем больным с НВКС для выявления компремирующего агента, исключения опухоли мосто-мозжечкового угла или верификации аномалии АК и изучения особенностей строения ЗЧЯ, для выработки правильной тактики хирургического лечения. В то же время, мы не можем согласиться с гипотезой указанных авторов о возникновении невралгии тройничного нерва у больных с АК вследствие сдавления его спинальных ядер на уровне крациоцервикального сочленения. В наблюдениях с другими НВКС такой механизм не мог обусловить их возникновение. Вместе с тем, во всех наблюдениях ревизии структур мосто-мозжечкового угла у больных с АК верифицированы сосуды, компремирующие соответствующий нерв, и их репозиция с изоляцией нервов способствовала устранению симптомов нейроваскулярной компрессии черепных нервов.

При преобладании симптомов вклинения миндалин мозжечка в затылочно-шейную дуральную воронку и для облегчения доступа к структурам мосто-мозжечкового угла целесообразно осуществление первым этапом операции декомпрессии крациоцервикального сочленения, вторым — МСД соответствующего черепного нерва в отсутствие регресса симптомов его поражения. Возможно выполнение одномоментной операции декомпрессии крациоцервикального сочленения и МСД черепного нерва, но такое вмешательство предпочтительно при НВКС каудальной группы нервов либо сдавлении продолговатого мозга. При отсутствии симптомов вклинения миндалин мозжечка возможно осуществление только МСД, хотя доступ к структурам мосто-мозжечкового угла при этом затруднен. После операции МСД у этой категории больных необходим динамический контроль их состояния и неврологического статуса, и при прогрессировании симптомов вклинения — осуществление декомпрессии крациоцервикального сочленения.

Выводы. 1. У пациентов с НВКС малые размеры ЗЧЯ и АК выявляют значительно чаще, чем у пациентов общего неврологического профиля.

2. Малые размеры ЗЧЯ и АК в сочетании с НВКС обуславливают более раннее возникно-

вение сочетанных симптомов и, как следствие, более раннее обращение пациентов за медицинской помощью.

3. Малые размеры ЗЧЯ, обусловливая более тесное прилегание сосудов и черепных нервов, способствуют возникновению НВКС.

4. Хирургическая тактика при сочетании АК и НВКС должна строиться на комплексной оценке жалоб, данных МРТ и клинических исследований, операция декомпрессии крациоцервикального сочленения, при необходимости, может быть выполнена до, одновременно либо после операции МСД черепных нервов, в зависимости от преобладания симптомов.

Список литературы

1. Крупина Н.Е., Белодед В.М., Широкова Е.И., Сорокина В.А. Мультифакторный характер мальформации Киари I типа // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — №2. — С.23–26.
2. Махмудов У.Б., Салалыкин В.И., Шиманский В.Н. и др. Компрессия продолговатого мозга задней нижней мозжечковой артерией при мальформации Арнольда–Киари как причина артериальной гипертензии // Вопр. нейрохирургии. — 2001. — №3. — С.22–23.
3. Aboulezz A.O., Sartor K., Geyer C.A., Gado M.H. Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patients with Chiari malformation: A quantitative approach with MR imaging // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1985. — V.9. — P.1033–1036.
4. Barkovich A.J., Wippold J.F., Sherman J.L., Citrin C.M. Significance of cerebellar tonsillar position on MR // Am. J. Neuroradiol. — 1986. — V.7. — P.795–799.
5. Braca J., Hornyak M., Murali R. Hemifacial spasm in a patient with Marfan syndrome and Chiari I malformation. Case report // J. Neurosurg. — 2005. — V.103. — P.552–554.
6. Cavender R., Schmidt J. Tonsillar ectopia and Chiari malformations: monozygotic triplets. Case report // J. Neurosurg. — 1995. — V.82. — P.493–500.
7. Ivanez V., Moreno M. Trigeminal neuralgia in children as the only manifestation of Chiari I malformation // Rev. Neurol. — 1999. — V.28, N5. — P.485–487.
8. Kobata H., Kondo A., Iwasaki K., Nishioka T. Combined hyperactive dysfunction syndrome of the cranial nerves: trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and glossopharyngeal neuralgia: 11-year experience and review // Neurosurgery. — 1998. — V.43, N6. — P.1351–1362.
9. Masopust V., Netuka D., Benes V. Constitutionally small posterior fossa as a predisposition for neurovascular conflict // J. Neurosurg. — 2002. — V.96. — P.190A.
10. McLaughlin M.R., Jannetta P.J., Clyde B.L. et al. Microvascular decompression of cranial nerves: lesions learned after 4400 operations // J. Neurosurg. — 1999. — V.90. — P.1–8.
11. Meadows J., Kraut M., Guarnieri M. et al. Asymptomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging // J. Neurosurg. — 2000. — V.92. — P.920–926.
12. Moller A.R. Cranial nerve dysfunction syndromes: pathophysiology of microvascular compression // Neurosurgical topics Book 13. Surgery of Cranial nerves of the Posterior Fossa / Ed. D.L. Barrow.

- Am. Assoc. Neurolog. Surg. — Park Ridge, Illinois: 1993. — Chapter 2. — P.105–129.
13. Rosetti P., Ben Taib N.O., Brothi J., De Witte O. Arnold Chiari type I malformation presenting as a trigeminal neuralgia: Case report // Neurosurgery. — 1999. — V.44, N5. — P.1122–1124.
 14. Shaya M., Jawahar A., Caldito G. et al. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: A study of predictors of success, efficacy, safety, and outcome at LSUHSC // Surg. Neurol. — 2004. — V.61. — P.529–535.

Синдроми нейроваскулярної компресії структур задньої черепної ямки в поєднанні з аномалією Киари

Федірко В.О.

Наведені анатомо-топографічні особливості, притаманні для задньої черепної ямки малих розмірів, та частота синдрому Киари у 220 пацієнтів з нейроваскулярно-компресійними синдромами, зокрема, невралгією трійчастого та язикоглоткового нервів, гемілицьзовим спазмом, синдромом Меньєра, есенціальною пароксизмальною артеріальною гіпертензією. Обговорюється хірургічна тактика при поєднанні нейроваскулярно-компресійного синдрому та синдрому Киари. Одночасна декомпресія краніоцервікального сполучення (ДКС) з мікросудинною декомпресією (МСД) здійснена у 7 хворих, МСД — у 2 з подальшою ДКС у зв'язку з прогресуванням симптомів вклиnenня мигдаликов мозочкa.

ДКС передувала операції МСД у 2 хворих. Тільки ДКС сприяла усуненню невралгії в одного пацієнта. Симптоми вклиnenня мигдаликов мозочкa зникли в усіх 12 пацієнтів після ДКС, як і симптоми компресії черепних нервів після МСД.

Neurovascular compression syndromes of posterior fossa structures in combination with Chiari malformation

Fedirko V.O.

The results of clinical and MRI investigation as to the peculiarities of posterior cranii fossa (PCF) parameters, appropriate for the small PCF and frequency of Chiari malformation in 220 patients with neurovascular compression syndrome (trigeminal and glossopharyngeal neuralgic, hemifacial spasm, Meniere's syndrome, essential paroxysmal arterial hypertension) are presented. The surgical tactics in neurovascular compression syndrome combined with Chiari malformation are discussed. Decompression of craniocervical conduct simultaneously with microvascular decompression (MVD) surgery were performed in 7 patients. MVD was performed in 2 patients followed by PCF because of growing signs of tonsillar herniation. PCF decompression was performed in 2 patients before MVD. Only craniocervical conduct showed resolution of trigeminal neuralgia without MVD surgery in one case. Signs of cerebellar herniation have been resolved in all 12 patients after craniocervical conduct decompression, like signs of cranial nerves compression after MVD.

Коментар

до статті Федірко В.О. "Синдромы нейроваскулярной компрессии образований задней черепной ямки в сочетании с аномалией Киари"

За своєю розробкою і метою робота актуальна. Вона присвячена синдромам гіперактивної дисфункції черепних нервів, але переважно боловим, з акцентом на дослідженні особливостей будови задньої черепної ямки (ЗЧЯ). Цікавим є вперше визначені автором за даними магніторезонансної томографії критерії розмірів та форми ЗЧЯ (кути нахилу тенторіуму до скату, розвороту VII, VIII черепних нервів). Добре вписані клініко-неврологічні характеристики пацієнтів з зменшеними розмірами ЗЧЯ і вклиnenням мигдаликов мозочку в потиличний отвір.

На відміну від наведених в літературі окремих випадків з практики, автор проводить аналіз всієї вибірки пацієнтів з нейроваскулярно-компресійними синдромами з огляду на наявність аномалії Киари і показує достовірно більшу її частоту у порівнянні з такою у хворих загально-неврологічного профілю. Гіпотеза щодо певної ролі зменшених розмірів ЗЧЯ в патогенезі нейроваскулярно-компресійних синдромів слушна, хоча для її підтвердження потребні, мабуть, значно більша виборка пацієнтів та подальші корпоративні дослідження.

*I.C.Зозуля, доктор мед. наук, професор,
засл.діяч науки і техніки України
зав. кафедри медицини катастроф*

Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

УДК 616.833.36–089–071

Особенности травматического повреждения локтевого нерва

Еникиеев М.А.

Территориальное медицинское объединение №1, г. Керчь

Работа основана на результатах комплексного обследования 404 пострадавших с травматическим повреждением локтевого нерва на разных уровнях верхней конечности. Наиболее часто повреждение выявляли на уровне нижней трети предплечья и кисти. Отмечена высокая частота сочетанного повреждения локтевого нерва. Симптомы открытого повреждения с полным перерывом ствола локтевого нерва в зависимости от уровня закономерны. При компрессионно-ишемическом поражении в начальных стадиях симптомы неспецифичны, по мере прогрессирования процесса они становятся закономерными.

Ключевые слова: локтевой нерв, повреждение, характеристика, сочетанное повреждение.

Локтевой нерв, наряду со срединным и лучевым, является наиболее важным и значительным в обеспечении функциональной и трофической деятельности верхней конечности [4]. По частоте повреждения на первом месте находится локтевой нерв (у 39,5% пострадавших), на втором месте — срединный нерв (у 36%). Повреждение локтевого нерва в мирное время часто происходит на бытовой почве [1, 3].

Целью исследования было изучение особенностей повреждения локтевого нерва с последующим использованием полученных результатов в практической деятельности.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты наблюдения за 404 пострадавшими с травмой локтевого нерва. Мужчин было 310 (36,7%), женщин — 94 (23,3%). В **табл. 1** представлены данные распределения по возрасту пациентов с повреждением локтевого нерва.

Результаты исследования свидетельствуют, что в дошкольном возрасте травму локтевого нерва наблюдают относительно редко — у 1,9% больных. По мере увеличения возраста пострадавших отмечена стойкая тенденция к увеличению частоты травмы локтевого нерва. У школьников (8–15 лет) частота повреждения локтевого нерва значительно возрастает, что обусловлено увеличением самостоятельной деятельности при недостаточном опыте поведения в реальной жизни.

Максимальный пик травматизма приходится на молодой возраст.

Заслуживают внимания данные о характере травмы локтевого нерва (**табл. 2**).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от характера травмы

Травма	Число наблюдений	
	абс.	%
Бытовая	324	87,1
Производственная	14	3,8
Огнестрельная	10	2,7
Автотранспортная	16	4,3
Ятрогенная	8	2,1
Всего	372	100

Наиболее частой причиной повреждения локтевого нерва была бытовая травма: разбитым стеклом, падение на острые предметы, неумышленное ранение ножом. Достаточно редким было повреждение локтевого нерва вследствие дорожно-транспортного происшествия, травмы на производстве, при огнестрельном ранении.

Виды травмы локтевого нерва представлены в **табл. 3**.

Из разнообразных форм повреждения локтевого нерва преобладала открытая травма, наиболее часто — резаное и колотое повреждение. Для травмы периферической нервной

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст, лет								Всего
	до 7	8–15	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	старше 60	
Мужчины	5	21	18	107	69	53	26	11	310 (76,7%)
Женщины	3	9	5	22	23	13	13	6	94 (23,3%)
Итого	абс.	30	23	129	92	66	39	17	404
	%	7,4	5,7	31,9	22,7	16,3	9,6	4,5	100

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от вида поражения локтевого нерва

Механизм травмы	Число наблюдений	
	абс.	%
Открытая		
Резаная, колотая	278	68,8
Рваная, ушибленная, рубленная	21	5,2
Огнестрельная	10	2,5
Другие (перелом)	14	3,5
Закрытая		
Тракционное повреждение	5	1,2
Ушибы, сдавление	67	16,6
Другие (перелом)	9	2,2
Всего	404	100

системы характерен именно этот вид повреждения — открытое резаное и, в меньшей степени, колотое ранение [1, 2]. Из закрытых повреждений локтевого нерва преобладали ушибленные и компрессионные формы.

Повреждение локтевого нерва на уровне плеча и предплечья определяет тактику хирургического лечения и имеет определенное прогностическое значение. Результаты исследования с уточнением уровня повреждения локтевого нерва представлены в **табл. 4**.

Наиболее часто повреждение локтевого нерва отмечали на уровне нижней трети предплечья и кисти.

Поражение локтевого нерва на этих уровнях обусловлено преимущественно бытовым характером травмы, при котором чаще повреждаются

Таблица 4. Уровень повреждения локтевого нерва

Уровень повреждения	Число наблюдений	
	абс.	%
Плечо	66	16,3
Локтевой сустав	58	14,3
Верхняя треть предплечья	26	6,4
Средняя треть предплечья	74	18,3
Нижняя треть предплечья и кисть	168	41,6
На нескольких уровнях	12	3,1
Всего	404	100

наиболее близкие к кисти участки предплечья. Анатомическое расположение локтевого нерва в одноименном суставе при его травматическом повреждении обуславливает вовлечение в травматический процесс локтевого нерва. Повреждение нерва на уровне плеча и в локтевом суставе часто сопровождает закрытый перелом этих структур, относительно редким было повреждение локтевого нерва в верхней трети плеча, что обусловлено достаточно надежной защитой его массивным слоем мышц.

При повреждении локтевого нерва часто выявляют сочетанное повреждение соседних анатомических структур (сухожилий, нервов, сосудов, костей верхней конечности) — в 52,8% наблюдений, в том числе повреждение нескольких анатомических структур — в 41,4%, других нервных стволов верхней конечности — в 38,6%, что обуславливало выраженное нарушение функции верхней конечности. У 14,8% пострадавших обнаружено закрытое сочетанное повреждение. Из открытых сочетанных повреждений преобладали резаные и колотые раны — в 37,4% наблюдений, огнестрельное ранение — в 1,2%, рваные, ушибленные и рубленые повреждения локтевого нерва — в 6,25%. У 2,86% пострадавших множественные повреждения сопровождались травматическим и геморрагическим шоком, что требовало оказания неотложной медицинской помощи и значительно усложняло раннюю диагностику повреждения нерва.

Для более точной оценки клинических проявлений повреждения локтевого нерва, течения репаративных и восстановительных процессов, выбора диагностической и лечебной тактики мы распределили пострадавших с повреждением локтевого нерва с учетом механизма и уровня повреждения, а также морфологических признаков (интраоперационно) — с полным или частичным повреждением нервного ствола (**табл. 5**). Это позволило, в отличие от общепринятого распределения больных с открытым и закрытым повреждением, прогнозировать исход травматического повреждения локтевого нерва.

При полном анатомическом перерыве локтевого нерва с четким механизмом повреждения нервного ствола двигательные и чувствительные расстройства были закономерными в зависимости от уровня травматического повреждения. При повреждении локтевого нерва в подмышечной области и в области плеча наблюдали паралич локтевого сгибателя и отклонение кисти в лучевую сторону, нарушение сгибания основных и конечных фаланг IV и особенно V пальца, невозможность приведения и разведения пальцев, приведения выпрямленного большого пальца. Расстройства кожной чувствительности были непостоянны в связи с тем, что автономная

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от уровня и характера повреждения локтевого нерва

Уровень повреждения	Характер травмы		Характер повреждения	
	с четким (локальным) механизмом повреждения нервного ствола	компрессионно-ишемическая, тракционная	полный анатомический перерыв	частичное повреждение, сдавление
Верхняя треть плеча и подмыщечная область	11	9	13	7
Средняя треть плеча	7	9	12	4
Нижняя треть плеча	16	10	18	8
Область локтевого сустава	10	56	13	52
Верхняя треть предплечья	20	5	19	6
Средняя треть предплечья	53	22	62	12
Нижняя треть предплечья и кисть	134	26	131	29
На нескольких уровнях	5	9	6	8

зона иннервации локтевого нерва подвергалась индивидуальным колебаниям. Вегетативные расстройства были выражены преимущественно на локтевой половине кисти.

Симптомы повреждения локтевого нерва на уровне проксимальнее средней трети предплечья: паралич соответствующих мышц с нарушением функции сгибания дистальных фаланг IV и V пальцев, нарушение сгибания проксимальных фаланг и приведения V пальца к IV и I ко II, нарушение функции разведения пальцев вследствие нарушения иннервации червеобразных мышц. При повреждении локтевого нерва в средней трети предплечья и ниже наблюдали нарушение функции только коротких мышц кисти. Характерным признаком было нарушение чувствительности в области ладонной поверхности гипотенара, V и локтевой половины IV пальца [1, 3].

При компрессионно-ишемическом повреждении локтевого нерва симптомы повреждения были различными. Наиболее часто сдавление нерва наблюдали в области локтевого сустава — у 38,4% больных и в нижней трети запястья — у 17,8%. У 84,7% пострадавших одним из первых проявлений повреждения был болевой синдром, выраженность которого увеличивалась по мере прогрессирования процесса. Чувствительные нарушения присоединялись позже и в 76,8% наблюдений были преходящими, и лишь по мере прогрессирования ишемии нервного ствола становились стойкими и соответствовали автономной зоне иннервации локтевого нерва.

Выводы. 1. Травматическое повреждение локтевого нерва наблюдают преимущественно у мужчин молодого возраста.

2. Основной причиной повреждения локтевого нерва является бытовой травматизм.

3. У 80% пострадавших с травмой локтевого нерва отмечают открытое повреждение.

4. Особенностью травматического повреждения локтевого нерва является частая локализация зоны травмы на предплечье и кисти (66,3%), реже — на плече.

5. При травматическом повреждении локтевого нерва отмечена высокая частота сочетанного повреждения с соседними анатомическими структурами — у 52,8% пострадавших.

6. При полном анатомическом перерыве локтевого нерва с четким механизмом повреждения нервного ствола симптомы повреждения в зависимости от уровня закономерны.

7. При компрессионно-ишемическом повреждении локтевого нерва симптомы повреждения варьируют.

Список литературы

- Берснев В.П. Диагностика и хирургическое лечение повреждений нервов конечностей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.98. — Л., 1986. — 33 с.
- Борода Ю.И. Современный подход к хирургии дефектов нервных стволов конечностей // Материалы 3-го съезда нейрохирургов Украины. — К., 2003. — С. 286.
- Григорович К.А. Хирургическое лечение поврежденных нервов. — Л.: Медицина, 1981. — 302 с.
- Кардаш К.А. Анализ основных недостатков при оказании помощи больным с повреждением периферических нервов // Материалы 3-го съезда нейрохирургов Украины. — К., 2003. — С. 284.

**Особливості травматичного пошкодження
ліктьового нерва**
Єнікеєв М.А.

Робота основана на результатах комплексного обстеження 404 потерпілих з травматичним пошкодженням ліктьового нерва на різних рівнях верхньої кінцівки. Найбільш часто пошкодження виявляли в ділянці нижньої третини передпліччя і кисті. Визначено високу частоту поєднаного пошкодження ліктьового нерва. Симптоми відкритого пошкодження з повним розривом нервового стовбура ліктьового нерва залежно від рівня закономірні. При компресійно-ішемічному ураженні на початкових стадіях симптоми варіабельні, і лише у міру прогресування процесу стають закономірними.

Features of ulnar nerve traumatic damage
Enikeev M.A.

The examination results of 404 patients with ulnar nerve traumatic injury on different levels of the upper extremity are presented. The most often injury area was the upper third of forearm and the hand. High frequency of combined ulnar nerve injury was marked. Symptoms of the ulnar nervous trunk full break in open injury depended on the trauma level and confirmed to the laws of nature. At compression-ischemic defects initial stages symptoms were variable, and only in process progressing the clinic has got the natural character.

Комментарий

к статье Енікеєва М.А. "Особливості травматичного повреждения локтевого нерва"

Изучение особенностей повреждения отдельных стволов периферической нервной системы актуально в силу неоднозначности прогноза восстановления их функций и особенностей хирургической тактики.

В представленной работе, основанной на результатах обследования 404 пострадавших с травматическим повреждением локтевого нерва, дан подробный анализ уровней, а также характера его поражения. Статья представляет собой статистические выкладки вариантов повреждения нерва, а также возрастного и полового состава пациентов.

С нашей точки зрения, кроме подробного анализа уровня и характера повреждения нерва, желательно было бы проанализировать чувствительные, двигательные и трофические нарушения, а также выраженность болевого синдрома в зависимости от уровня и характера повреждения.

Н.А.Сапон, канд. мед. наук,
ст. науч. сотр. клиники Восстановительной нейрохирургии
Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины

УДК 616.831–089.843–031:611.813.3.018.032

Потенциальные свойства нейроклеток из обонятельной луковицы человека в условиях культивирования

**Зозуля Ю.А., Семенова В.М., Лисянный Н.И., Любич Л.Д.,
Высоцкий Н.С., Стайно Л.П., Медведев В.В.**

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

В условиях длительного культивирования изучены потенциальные свойства нейроклеток обонятельной луковицы (ОЛ) человека. Установлена возможность фенотипической идентификации нейральных стволовых клеток (НСК) в гистоструктуре нативной ткани и диссоциированных культурах этого образования. Показано модифицирующее влияние культивационной среды различного состава на процессы пролиферации и дифференцировки нейроклеток ОЛ.

Ключевые слова: *нейральные стволовые клетки, обонятельная луковица, культивирование нейроклеток.*

Вступление. Разработка методов лечения различных заболеваний человека с применением стволовых клеток (СК) является одним из прогрессивных направлений современной медицины. Внедрение клеточных технологий с использованием СК различного генеза позволит принципиально изменить существующие подходы к лечению и поддерживающей терапии некоторых тяжелых и неизлечимых болезней человека, оптимизировать решение проблем геронтологии в плане увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

В области неврологии и нейрохирургии клеточная терапия с применением эмбриональных и постнатальных НСК перспективна для повышения эффективности лечения болезней Паркинсона, Альцгеймера, рассеянного склероза, ишемических, постинсультных и посттравматических состояний и даже опухолей мозга, что экспериментально подтверждено на многих моделях церебральной и спинальной патологии. В настоящее время во всех развитых странах мира это направление является интенсивно развивающимся разделом реконструктивной нейрохирургии.

Важное практическое значение имеет изучение биологии и потенциальных свойств нейроклеток из ОЛ человека. Обращение к этому объекту обусловлено тем, что ядро ОЛ взрослых млекопитающих и человека считают возможным источником получения НСК для их дальнейшего использования в нейротрансплантации при некоторых дегенеративных заболеваниях ЦНС [8, 10]. ОЛ представляет объект для реального получения НСК у взрослых пациентов в связи с ее ограниченным объемом и анатомически автономной топографией. Эти преимущества

ОЛ по сравнению с другими регионами генерации НСК в головном мозге взрослых пациентов обеспечивают относительную доступность хирургического удаления ОЛ и последующего культивирования клеточного материала.

Установлено, что ОЛ постнатального мозга, будучи завершением рострального миграционного тракта, сформированного астроцитами, аккумулирует популяцию НСК, которые из субвентрикулярной зоны (СВЗ) мигрируют в ОЛ и дифференцируются в нервные и глиальные клетки [14, 15]. Вновь реплицированные нейроны дают иммуногистохимически положительную реакцию на нестин (маркер нейроэпитеиальных стволовых клеток) и ТиC4 (маркер постмитотических клеток). При этом постоянное обновление обонятельных нейронов в ОЛ млекопитающих и человека обеспечивает базисный механизм постнатального нейрогенеза за счет НСК. В связи с этим ОЛ рассматривают как резервуар прогениторных/стволовых нейроклеток, представляющий динамическую клеточную микросистему с нейрогенераторными свойствами [8]. В условиях культивирования НСК из ОЛ способны генерировать нейросфера, что является классическим признаком полноценных НСК [9, 11]. Основной фактор роста фибробластов (bFGF) потенцирует самообновление НСК, полученных из ОЛ, а β -фактор роста нервов стимулирует их дифференциацию в зрелые нейроны и разные типы глии [10].

Целью работы явилось изучение фенотипических особенностей и потенциальных свойств нейроклеток из ОЛ человека в диссоциированных культурах при использовании питательной среды различного состава.

Материалы и методы исследования. Диссоциированные культуры получены из 14

ОЛ, удаленных во время нейрохирургических операций, при доступе к базальным внемозговым опухолям (менингиомам). Использованы общепринятые методики культивирования, разработанные для нервной ткани [1]. Благодаря щадящей механической диссоциации ткани ОЛ содержание живых нейроклеток в 1 мл полученной суспензии составило в среднем $2-10 \times 10^6$, что считают удовлетворительным показателем их жизнеспособности для последующего культивирования, которое проводили: 1) в питательной среде стандартного состава (среда DMEM, эмбриональная телячья сыворотка — 40%, глюкоза — 8 г/л, инсулин 0,2 ед./мл); 2) в бессырьевой питательной среде для подавления пролиферации нейроклеток; 3) в присутствии ретиноевой кислоты (2×10^6 моль/л, Retinoic acid, Sigma) для изучения способности нейроклеток ОЛ к нейробластной дифференцировке. Культуры содержали в углекислотном инкубаторе при постоянной температуре (36°C), влажности (90%) и концентрации CO_2 (5%). Через каждые 3–4 сут питательную среду обновляли и определяли количество и жизнеспособность нейроклеток в 1 мл суспензии (стандартный тест с трипановым синим). Иммуноhistохимическое исследование препаратов с окраской на виментин проводили с помощью наборов "Sigma" (Германия). Культуры наблюдали прижизненно в инвертированном микроскопе (БИОЛАМ П-3 производства ЛОМО, Санкт-Петербург), изучали на фиксированных цитологических препаратах (на покровных адгезивных стеклах), окрашенных гематоксилином Каракчи или тионином. Микроскопию препаратов проводили на цитоанализаторе изображения Ibas-2000 (Германия) с последующей фотoreегистрацией. При цитологическом анализе переживающих культур ОЛ в динамике наблюдений учитывали количество жизнеспособных нейроклеток, характер их пролиферации, дифференцировки и дегенерации, а также особенности формирования пространственной архитектоники клеточных ансамблей. Для адекватной оценки фенотипа культивируемых нейроклеток предварительно изучали структуру нативной ткани ОЛ, полученной у 3 пациентов при патологоанатомическом исследовании и обработанной с помощью общепринятых гистологических методов.

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании в структуре нативной ткани ОЛ обнаружены нейроклетки различной степени дифференциации. В центральных отделах ОЛ определяли преимущественно мультиполлярные крупные нейроциты с базофильной гранулярной субстанцией Нисселя в цитоплазме и характерными пузырьковидными ядрами с крупными единичными ядрышками. Такие ней-

роциты имели хорошо развитые множественные отростки различной длины. Более мелкие нейроциты угловатой формы имели широкое основание в виде митры и содержали гранулы Нисселя в цитоплазме. По данным классической нейрогистологии, такие типы нейроцитов обозначают как митральные клетки, специфичные для микроструктуры ОЛ [2]. Глиальный компонент в ткани ОЛ представлен астроцитами и олигодендроцитами вокруг нейроцитов. Помимо дифференцированных нейроклеток, в ткани ОЛ обнаружены диффузно рассеянные немногочисленные безотростчатые нейроклетки округлой формы с узкой цитоплазмой и светлыми ядрами (*рис. 1 цветной вкладки*). Упрощенную микроструктуру таких нейроклеток в литературе определяют как „минимальный фенотип”, характерный для СК различного генеза [3]. Полученное представление о клеточном составе ОЛ стало основополагающим для цитологической идентификации нейроклеток в условиях культивирования.

По данным прижизненных наблюдений культур ОЛ в первые 1–2 сут культивирования клеточной суспензии происходило массовое прикрепление к субстрату большинства округлых безотростчатых нейроклеток с опалесцирующей цитоплазмой, которые располагались изолированно или в виде микроагрегатов различной плотности. На 3–4-е сутки среди них различали отдельные клетки угловатой и ромбовидной формы с начальными признаками формирования коротких конусовидных отростков. На 5–7-е сутки, по мере разрыхления микроагрегатов, между такими отростками местами устанавливались межклеточные контакты. Учитывая особенности клеточного состава исходной ткани ОЛ, правомерно предположить, что эти нейроклетки представляют фракцию исходно присутствующих в ОЛ нейроцитов, которые выдержали механическую диссоциацию, адаптировались к условиям жизнедеятельности *in vitro* и сохранили способность к регенерации отростков. В дальнейшем эти предсуществовавшие нейроциты, лишенные глиального сопровождения, подвергались спонтанной дегенерации и к 10–12-м суткам десквамировались.

В последующем при культивировании суспензии ОЛ в полной питательной среде преобладали недифференцированные безотростчатые нейроклетки, формировавшие на субстрате небольшие колонии, кластеры и мелкие сфероидные микроагрегаты, постепенно увеличивавшиеся в объеме. Эти многослойные нейросфероподобные структуры содержали недифференцированные нейроклетки и компактные скопления виментин-положительных прогениторных нейроклеток, из них лишь в

некоторых проявлялась тенденция к образованию начальных отростков (*рис. 2, а, б, в цветной вкладки*).

О пролиферации культурируемых нейроклеток ОЛ свидетельствовало также часто выявляемое их попарное расположение на субстрате, что косвенно отражает их способность к самовоспроизведению путем прямого симметричного деления.

В динамике прижизненного наблюдения культур ОЛ в питательной среде полного состава без митогенов обнаруживали постепенное уменьшение количества нейроклеток вследствие прогрессирующей дегенерации большинства из них. На 29–30-е сутки прикрепленными к субстрату оставались лишь отдельные, преимущественно мелкие компактные сфероидные структуры, цепочечные клеточные комплексы и единичные нейроклетки с сохранной морфологией недифференцированного фенотипа. Наибольший срок переживания таких нейроклеток в отдельных наблюдениях достигал 62–86 сут.

Помимо фиксированных к субстрату нейроклеток, во все сроки культивирования ОЛ выявляли также рыхло связанные с подложкой флюктуирующие монослойные пласти безотростчатых нейроклеток без каких-либо признаков специфической дифференцировки.

При количественной оценке содержания и жизнеспособности нейроклеток ОЛ, культурируемых в полной питательной среде в течение 30 сут, подтверждается наблюдаемое постепенное уменьшение доли жизнеспособных нейроклеток с 61,9 до 20,8%, т.е. в 3 раза, что может указывать на постепенную элиминацию фракции короткоживущих нейроклеток ОЛ при сохранении пролиферативных способностей немногочисленной популяции, формирующей клоны, кластеры и сфероподобные структуры.

Таким образом, при длительном культивировании нейроклеток ОЛ в питательной среде с наличием сыворотки проявляется способность к самовоспроизведению небольшой части нейроклеток, предположительно — НСК, которые длительно и стабильно сохраняют недифференцированный фенотип.

В условиях бессывороточного содержания культур ОЛ на 29–30-е сутки отмечали уменьшение количества недифференцированных нейроклеток в 2 раза (до 11,9%). При отсутствии сфероидоподобных комплексов в этих культурах обнаружены мультиполярные нейроциты и глиоциты астроцитарного и олигодендроглиального фенотипов (*рис. 3, а, б, в цветной вкладки*). Местами фибрillлярные астроциты продуцировали глиофibrillлы, имитирующие участки глиоза.

Таким образом, в условиях бессывороточного культивирования нейроклеток ОЛ подтвержден ожидаемый эффект блокирования их пролиферации и проявления фенотипических признаков их мультипотентной дифференцировки в нейрональном и глиальном направлении.

В отличие от предыдущих опытов, при культивировании нейроклеток ОЛ в бессывороточной среде с добавлением ретиноевой кислоты во все сроки наблюдения определяли большее содержание жизнеспособных нейроклеток. Так, через 17 сут культивирования количество “живых” нейроклеток составляло 51,8–42,8%, в период 18–28 сут — 29,2%, что было значительно больше, чем в группах сравнения. В то же время, в этих культурах выявляли более многочисленную фракцию нейроклеток с характерным фенотипом нейробластов и зрелых нейроцитов. У них были хорошо выраженные цитоплазматические тела, они содержали характерные ядра с крупными ядрышками, были снабжены многочисленными отростками различной длины с боковым и терминальным ветвлением. В динамике прижизненного наблюдения таких нейроцитов отмечалось постепенное удлинение их новообразованных отростков, что отражает процесс их созревания. На цитологических препаратах этих культур четко прослеживается разнообразие фенотипических форм нейронов с наличием множественных, ветвящихся отростков различной длины (*рис. 4, а, б цветной вкладки*).

Важно отметить образование межклеточных связей между нейронами благодаря своеобразным анастомозам между их отростками с формированием гистотипических нейрональных ансамблей в связи с направленным ростом аксонов и межклеточным контактированием дендритов. При этом в присутствии в питательной среде культур ретиноевой кислоты нейроциты сохраняли характерную морфологию зрелых типов на протяжении 46–50 сут (*рис. 5 цветной вкладки*).

Таким образом, при культивировании нейроклеток ОЛ в питательной среде с добавлением ретиноевой кислоты моделируется индукция их специфической дифференцировки в нейробластном и нейрональном направлениях, а также более длительно сохраняется оптимальная выживаемость нейроклеток. Аналогичный эффект дифференцирующего и протекторного влияния ретиноевой кислоты наблюдали в культурах криоконсервированных нейроклеток человека [5].

Заключение. При исследовании потенциальных свойств нейроклеток ОЛ в динамике длительного культивирования установлена возможность идентификации НСК, которые

длительно и стабильно сохраняют недифференцированный фенотип, идентичный таковому в нативной ткани ОЛ (*in vivo*). По нашим наблюдениям эта малочисленная популяция округленных безотростчатых нейроклеток без каких-либо признаков специфической дифференциации диффузно рассеяна в ткани ОЛ среди многочисленных дифференцированных нейроцитов и глиоцитов и характеризуется минимальным фенотипом. При культивировании в питательной среде с наличием сыворотки такие нейроклетки длительно и стабильно сохраняют недифференцированный фенотип и способны формировать многоклеточные нейросфероподобные структуры, что является классическим свойством НСК. Это подтверждает стимулирующее влияние сыворотки на пролиферативный потенциал культивируемых клеток, тогда как удаление сыворотки — блокирует их пролиферацию и способствует дифференцировке [13].

В динамике культивирования ОЛ в этих условиях выживаемость большинства нейроклеток неуклонно снижалась (через 30 сут — в 9–10 раз) вследствие элиминации короткоживущей фракции нейроклеток, а также нарастающей спонтанной инволюции культур, обусловленной дефицитом митогенных стимулов. При этом признаки спонтанной дифференцировки отдельных нейроклеток ограничивались формированием в них коротких примитивных отростков, что отражает начальные проявления дифференцировки в соответствии с внутренней клеточной программой, регулирующей этот процесс.

В диссоциированных культурах ОЛ выявлена способность части нейроклеток к специфической дифференцировке, направленность которой зависит от состава питательной среды, т.е. обусловлена влиянием их локального микроокружения. Максимальный дифференцировочный потенциал нейроклеток ОЛ проявляется в модифицированных условиях культивирования, способствующих увеличению популяции специализированных типов нейроклеток. Так, при культивировании нейроклеток в бессывороточной питательной среде ДМЕМ проявляется их способность дифференцироваться в нейроциты и глиоциты; присутствие ретиноевой кислоты — обеспечивает преимущественно нейробластную дифференцировку нейроклеток с терминальным формированием зрелых нейроцитов мультиполярной формы. Для них характерны длинные ветвящиеся отростки и формирование пространственных ансамблей, типичных для нейрональных сетей. Наряду с этим присутствие ретиноевой кислоты обеспечивает выживаемость большего количества нейроклеток по сравнению с таковым при применении других

модификаций их культивирования, что, по-видимому, отражает протекторный эффект этого препарата. Под влиянием ретиноевой кислоты в культуральной среде происходит нейроноподобная дифференцировка мультипотентных СК стромы костного мозга [6].

Наши наблюдения согласуются с данными M. Schuldiner и соавторов [12], показавших, что при культивировании нейроклеток в бессывороточной питательной среде, а также в среде, содержащей ретиноевую кислоту, индуцируется нейрональная дифференцировка НСК и экспрессия нейронспецифических молекул. Считают, что ретиноевая кислота, запускающая нейрогенез, является незаменимым индуктором нейрогенинов или NeuroD на пути дифференцировки эмбриональных СК в нейроны. Однако пока не разработаны четкие прописи целенаправленного получения холинэргических, ГАМК- или серотонинэргических нейронов на этапе дозревания бластных форм [4, 7].

Таким образом, потенциальные свойства нейроклеток ОЛ постнатального мозга взрослого человека, исследованные в динамике длительного культивирования, свидетельствуют об их пластичности и мультипотентности, что является важнейшей характеристикой НСК и обусловлено первостепенной значимостью внеклеточных сигналов локального микроокружения [16].

Список литературы

- Божкова В.П., Брежестовский Л.А., Буравлев В.М. Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы. — М.: Наука, 1988. — 317 с.
- Гринштейн А.М. Пути и центры нервной системы. — М.: Медгиз, 1946. — 328 с.
- Запорожан В.Н., Бажора Ю.И. Стволовые клетки. — Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2004. — 228 с.
- Репин В.С., Ржанинов А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. — М.: Реметэкс, 2002. — 224 с.
- Семенова В.М., Лисянный Н.И., Любич Л.Д. и др. Изучение индукции дифференцировки клеток, полученных из эмбрионального и постнатального мозга в условиях культивирования *in vitro* // Укр. нейрохірург. журн. — 2004. — №1. — С.4–7.
- Щегельская Е.А., Микулинский Ю.Е., Ревишин А.В. и др. Индуцированная дифференцировка клеток стромы костного мозга мыши в нервные клетки // Цитология. — 2002. — Т.44, №2. — С.637–641.
- Bain G., Kitchens D., Yao M. et al. ESC express neuronal properties in vitro // Dev. Biol. — 1995. — V.168. — P.342–357.
- Liu Z., Martin L.J. Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human // J. Comp. Neurol. — 2003. — V.459, N4. — P.368–391.

9. Othman M.M., Klueber K.M., Roisen F.J. Identification and culture of olfactory neural progenitors from GFP mice // Biotech. Histochem. — 2003. — V.78, N2. — P.57–70.
10. Pagano S., Impagnatiello F., Girelli M. et al. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb // Stem Cells. — 2000. — V.18, N4. — P.295–300.
11. Roisen F.J., Klueber K.M., Lu C.L. et al. Adult human olfactory stem cell // Brain Res. — 2001. — V.890, N1. — P.11–22.
12. Schuldiner M., Eiges R., Eden A. Induced neuronal differentiation of human embryonic stem cells // Brain Res. — 2001. — V.913, N2. — P.201–205.
13. Skogh C., Eriksson C., Kokaia M. Generation of regionally specified neurons in expanded glial cultures derived from the mouse and human lateral ganglionic eminence // Molec. Cell. Neurosci. — 2001. — V.17, N5. — P.811–820.
14. Taupin P., Gage F.H. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals // J. Neurosci. Res. — 2002. — V.69, N6. — P.745–749.
15. Temple S., Alvarez-Buylla A. Stem cells in the adult mammalian central nervous system// Curr. Opin. Neurobiol. — 1999. — V.9, N1. — P.135–141.
16. Vescovi A.L., Parati E.A., Gritti A. et al. Isolation and cloning of multipotential stem cells from the embryonic human CNS and establishment of transplantable human neural stem cell lines by epigenetic stimulation // Exp. Neurol. — 1999. — V.1. — P.71–83.

Коментар

до статті Зозулі Ю.П., Семенової В.М., Лісяного М.І та ін. "Потенциальные свойства нейроклеток из обонятельной луковицы в условиях культивирования"

Робота продовжує цикл започаткованих в Інституті нейрохірургії досліджень з біології нейральних (нейрогенних) стовбурових клітин, які передбачають використовувати в майбутньому як заміну клітинні терапію при деяких нейродегенеративних захворюваннях головного мозку.

Представлені результати експериментального вивчення потенційних властивостей нейроклітин, отриманих з нюхової цибулини людини в умовах культивування. Вибір об'єктом культивування same нюхової цибулини для отримання нейроклітин зумовлений значним інтересом в останній час до цього утворення у зв'язку з постнатальним нейрогенезом, який відбувається в ній протягом всього життя людини.

Показані відмінності проліфераційного та диференційного потенціалів культивованих нейроклітин з нюхової цибулини залежно від специфічного мікрооточення, яке моделювали різним складом культиваційного середовища. Авторами встановлено, що наявність ембріональної сироватки у складі поживного середовища культур стимулює проліферацию прогеніторних віментин-позитивних нейроклітин. На відміну від цього, у безсироватковому середовищі на адгезивному субстраті нейроклітини культур нюхової цибулини виявляють генетично детерміновану мультипотентність спонтанного диференціювання у нейробласти та гліоцити. За умови додавання до культиваційного середовища ретиноєвої кислоти відтворюється індукція нейрогенного диференціювання нейроклітин у нейробласти та нейроцити з утворенням характерних гістотипових сіткоподібних структур.

Результати проведених досліджень добре ілюстровані, детально обговорені і розширяють уявлення про біологію нюхової цибулини як джерела нейральних стовбурових клітин.

Робота має як теоретичний, так і практичний інтерес.

Потенційні властивості нейроклітин з нюхової цибулини людини в умовах культивування

Зозуля Ю.П., Семенова В.М., Лісяній М.І., Любич Л.Д., Висоцький М.С., Стайно Л.П., Медведев В.В.

В умовах тривалого культивування досліджені потенційні властивості нейроклітин нюхової цибулини людини. Встановлено можливість фенотипової ідентифікації нейральних стовбурових клітин у структурі нативної тканини та в дисоційованих культурах цього утворення. Показаний модифікуючий вплив культиваційного середовища різного складу на процеси проліферації та диференціювання нейроклітин нюхової цибулини.

Potential properties of neural cells from human olfactory bulb in cultivating conditions
Zozulya Yu. A., Semenova V.M., Lisyany N.I., Lyubych L.D., Vysotsky N.S., Stayno L.P., Medvedev V.V.

The potential properties of human olfactory bulb neural cells have been investigated under conditions of long-term cultivation. The authors determined the phenotypic identification of neural stem cells in the histological structure of native tissue and in the dissociated cultures of this formation. The issue shows the modifying influence of culture medium different composition on the processes of proliferation and differentiation of olfactory bulb neural cells.

*В.І. Цимбалюк, доктор мед. наук, проф., чл.-кор. АМН України,
зав. клінікою Відновної нейрохірургії
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України*

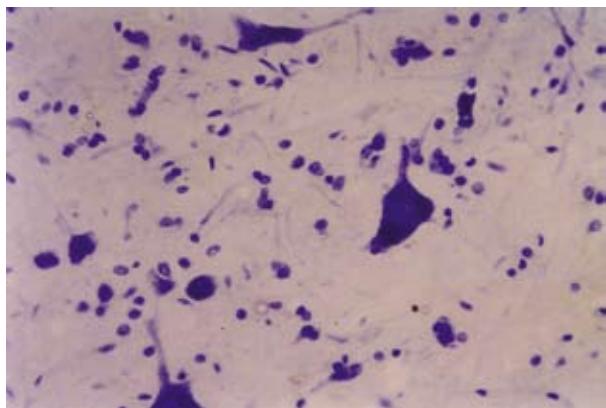


Рис. 1. Клеточный состав нативной ткани ОЛ. Пояснения в тексте. Окраска тионином по Нисслю. Ув.×400.

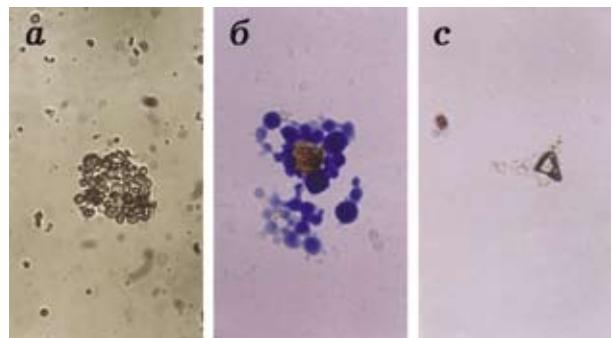


Рис. 2. а — клеточный микроагрегат-нейросфера; б — скопление виментин-положительных нейроклеток; в — начальные отростки. Доокраска тионином. Ув.×800.

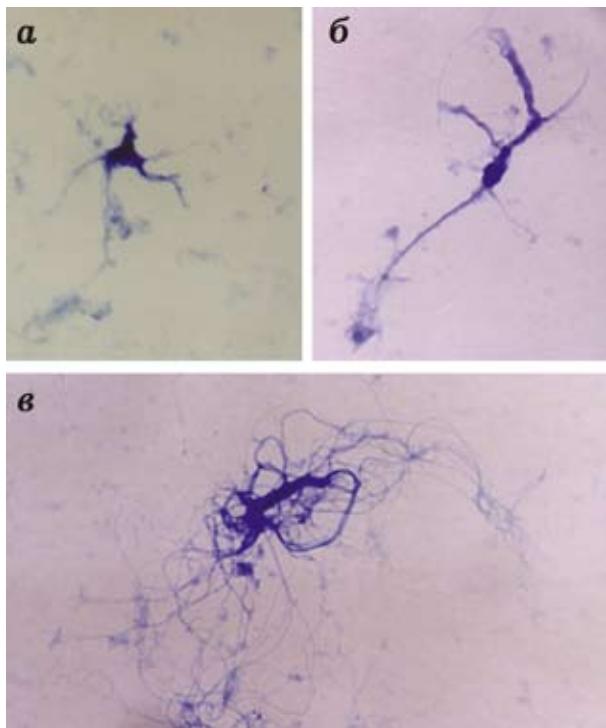


Рис. 3. Культура нейроклеток ОЛ (через 29 сут): а — мультипольный нейроцит; б — веретеновидный олигодендроцит; в — астроциты. Окраска тионином по Нисслю. Ув.×800.

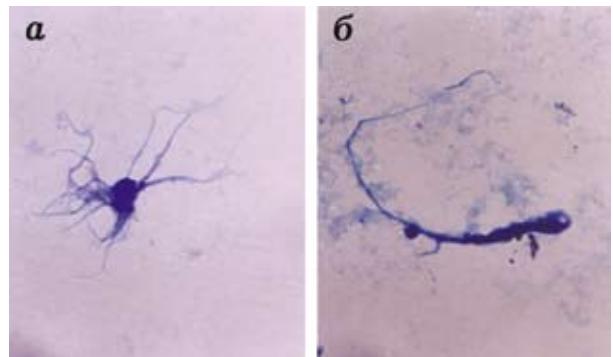


Рис. 4. Культура нейроклеток ОЛ при культивировании в питательной среде с ретиноевой кислотой: а — мультипольный нейроцит; б — униполярный нейроцит. Окраска тионином. Ув.×800.

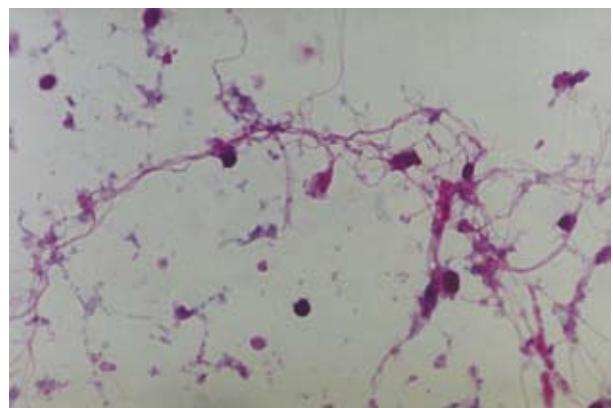


Рис. 5. Характерные сетевидные структуры в культуре нейроклеток ОЛ в присутствии ретиноевой кислоты, 50 сут. Окраска гематоксилином Караччи. Ув.×400.

УДК 616.831–005.1+616.8–003.8]–089.843:612.419.014.2

Получение нейробластов из клеток стromы костного мозга и их клиническое применение при некоторых заболеваниях нервной системы

Яворская В.А., Волошина Н.П., Хвисюк В.В., Гребенюк А.В.,
Гаврюшин А.Ю., Грецких К.В., Пелехова О.Л., Микулинский Ю.Е.,
Василовский В.В., Шестопалова Л.Ф., Щегельская Е.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г.Харьков

Показана возможность дифференцировки *in vitro* клеток стромы костного мозга (КСКМ) мыши в клетки-предшественники нервной ткани при культивировании в специфических кондиционных средах и при добавлении в среду некоторых индукторов.

В экспериментальных моделях ишемии на мышах показано, что reparативные процессы на тканевом уровне более активно протекали у лабораторных животных, которым вводились КСКМ, индуцированные в нейральном.

Проведен анализ клинической эффективности аутотрансплантации КСКМ, индуцированных в нейральные клетки у пациентов с инсультами, болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, эпилепсией, боковым амиотрофическим склерозом, последствиями токсического, травматического и инфекционного поражения центральной нервной системы. Показано, что результат лечения при инсультах зависит от сроков проведения аутотрансплантации с момента развития заболевания и от способа введения КСКМ. При болезни Паркинсона эффективность зависит от степени тяжести заболевания, кратности и способа введения клеточной суспензии; при рассеянном склерозе от степени инвалидизации по шкале EDSS. Метод является перспективным в лечении последствий токсического и инфекционного поражения нервной системы, эпилепсии. Отмечена хорошая переносимость метода, отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: клетки стromы костного мозга, нейробласти, инсульт, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, последствия токсического и инфекционного поражения центральной нервной системы.

Введение. В последние годы одним из перспективных направлений в лечении заболеваний нервной системы становится трансплантация стволовых клеток, источником которых могут служить фетальные ткани человека, эмбриональные стволовые клетки, полученные методом соматического клонирования, а также собственный костный мозг больного.

Эффективность трансплантации фетальных тканей человека для лечения многих заболеваний нервной системы показана как в эксперименте, так и в клинических исследованиях [7, 11, 16]. Однако недостатками метода являются иммунная несовместимость, техническая сложность выделения жизнеспособных фетальных нервных клеток, угроза заражения инфекционными заболеваниями, несмотря на тщательный бактериологический контроль, а также морально-этические проблемы.

Метод соматического клонирования не получила широкого распространения ввиду высокой стоимости, несовершенства, этических споров и запретов.

Альтернативой этим двум методам может стать применение собственного костного мозга

человека. В настоящее время доказана возможность дифференцировки КСКМ в клетки предшественники нервной ткани при культивировании в специфических кондиционных средах и при добавлении в среду некоторых индукторов [10, 20, 21]. В эксперименте показано, что трансплантированные нейральные клетки мигрируют в зону повреждения, образуют обширную сеть контактов с нейронами мозга, выделяют нейромедиаторы, синтезируют нейроно- и астроцитотипспецифические белки, трофические факторы, что способствует уменьшению выраженности апоптоза в поврежденном мозге и улучшению функционального состояния животных [13]. В то же время, аутотрансплантант не оказывает токсического влияния, не вызывает индукции опухолевого роста, иммунных реакций [18]. Данные о клиническом использовании этого метода трансплантации в неврологии немногочисленны [12, 17].

Острая сосудистая патология головного мозга остается одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем [3, 4, 8]. Поэтому разработка новых методов лечения этой патологии является актуальной темой, так как

может способствовать уменьшению продолжительности нетрудоспособности и инвалидизации больных после инсульта.

В настоящее время ни один метод лечения не останавливает прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Паркинсона [5], бокового амитрофического склероза (БАС), а также рассеянного склероза — демиелинизирующего заболевания, быстро приводящего к инвалидности и поражающего людей молодого трудоспособного возраста [9]. Клеточная терапия может стать перспективным методом решения этой проблемы.

Целью работы было изучение возможности дифференцировки КСКМ мыши и человека *in vitro* в клетки-предшественники нервной ткани; исследование эффекта трансплантации КСКМ, индуцированных в нейральные, на экспериментальной модели ишемии у мышей, оценка клинических эффектов аутотрансплантации нейроклеток, полученных из КСКМ человека, при некоторых заболеваниях нервной системы.

Материалы и методы исследования.

Получение культуры КСКМ мыши и их дифференцировка в нейробласти

Костный мозг получали из берцовых костей лабораторных мышей путем промывания их раствором Хэнкса. Ткань ресусPENDИРОвали и дважды отмывали в этом растворе центрифугированием в течение 10 мин при скорости 1000 об./мин. Отмытые клетки ресусPENDИРОвали в культуральной среде DMEM/F12 (1/1) с 10% фетальной бычьей сыворотки и рассеивали по 5 млн. клеток на культуральный сосуд (25 см²). Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C и 5% CO₂ в воздухе. Через 24 ч культивирования среду с не прикрепившимися к субстрату клетками костного мозга удаляли и продолжали культивировать оставшиеся прикрепленными клетки в свежей питательной среде еще 10 сут для получения первичной культуры КСКМ (*рис.1 цветной вкладки*).

Для дифференцировки КСКМ мыши в нейробласти использовали кондиционную среду, полученную путем культивирования в течение 3 сут первичной культуры эмбриональных фибробластов мыши, выделенных по методу Фрешни [15], а также среду с 2% фетальной бычьей сыворотки и ретиноевой кислотой (10⁻⁶ М) — известным нейроиндуктором, используемым для нейродифференцировки эмбриональных стволовых клеток [14].

Морфологию клеток изучали как в живой культуре, так и после фиксации метанолом и окрашивания специфическими красителями. Фиксацию и окрашивание проводили прямо в культуральном сосуде (25 см², Nunc). Ней-

робласти окрашивали 0,03% раствором амида черного 10Б по Альцгеймеру [6] в нашей модификации, а также 1% раствором метиленового фиолетового.

Размножение в культуре и нейроиндукция КСКМ человека

Костный мозг выделяли из костно-губчатой ткани (1 см³) подвздошной кости пациента. Ткань ресусPENDИРОвали и трижды отмывали в этом растворе, осаждая клетки центрифугированием в течение 10 мин при скорости 1000 об./мин. Клетки рассеивали в культуральные флаконы (80 см², Nunc) и культивировали в среде DMEM/F12 с 20% фетальной бычьей сыворотки (Sigma). Через 24 ч среду с неприкрепившимися клетками костного мозга удаляли, трижды промывали флаконы раствором Хэнкса, добавляли свежую среду и продолжали культивировать прикрепленные фибробластоподобные КСКМ человека при 37°C и 5% CO₂ в воздухе до образования первичной культуры.

Для индукции дифференцировки КСКМ в нейральные клетки использовали свежие клетки первичной культуры второго и третьего пассажей, а также деконсервированные КСКМ. В качестве индуктора дифференцировки использовали ретиноевую кислоту (10⁻⁶ М) в среде с 2% сыворотки крови пациента. Морфологию дифференцирующихся клеток оценивали в живой культуре, а также после фиксации метанолом или формальдегидом с последующей окраской по Гимза, Альцгеймеру или флуоресцентными антителами.

Иммуноцитохимический метод выявления белков в клетках

Культуры с дифференцирующимися нейральными клетками человека промывали раствором Хэнкса и фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 30 мин. Зафиксированные клетки трижды промывали в растворе Хэнкса и инкубировали в 5% бычьего сывороточного альбумина (1 ч) на растворе Хэнкса, чтобы избежать неспецифического связывания антител. Для иммуноцитохимического выявления белков, специфичных для нейральных клеток, использовали мышиные антитела к нестину и кроличьи антитела к виментину (ICN Biomedical, Inc.). Препараты инкубировали с первичными антителами при 4°C в течение ночи. В качестве вторичных антител использовали поликлональные лошадиные антимышечные антитела с зеленой флуоресцентной меткой для выявления нестина и козы антикроличьи антитела с красной флуоресцентной меткой для виментина (Vector laboratories). Между инкубациями с антителами препараты тщательно

промывали в растворе Хэнкса. Наличие мечевых клеток в препарате оценивали с помощью люминесцентного микроскопа.

Аутотрансплантация КСКМ, индуцированных в нейральные, пациентам с различными заболеваниями нервной системы

Проведена аутотрансплантация КСКМ, индуцированных в нейральные, 53 пациентам: 3 мужчинам в возрасте 53, 48 и 49 лет и 1 женщине в возрасте 75 лет — после перенесенного ишемического мозгового инсульта, 1 женщине в возрасте 16 лет — после спинального инсульта, 7 (4 женщин и 3 мужчин в возрасте от 24 до 64 лет) — после геморрагического инсульта, 1 мужчине в возрасте 26 лет — после субарахноидального кровоизлияния, 9 (5 мужчин и 4 женщины в возрасте от 54 до 73 лет) — с болезнью Паркинсона, 18 (8 мужчин и 10 женщин в возрасте от 19 до 47 лет) — с достоверным диагнозом рассеянного склероза (критерии Mc Donald, 2001) [19], 4 — с боковым амиотрофическим склерозом, 6 — с токсической энцефалопатией, обусловленной приемом суррогатных наркотических средств, содержащих эфедрин и марганец, 1 — с болезнью Штрюмпеля, 1 — с последствием компрессионного перелома С_{IV} позвонка, 1 — с эпилепсией, 1 — с последствием инфекционно-аллергического слипчивого арахномиелита. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение аутотрансплантации КСКМ, индуцированных в нейральные клетки.

Больным с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения проводилось эндолюмбальное введение клеточного материала, 2 больным с геморрагическим инсультом — клеточную суспензию вводили в ложе удаленной гематомы, 5 — эндолюмбально, пациенту, перенесшему субарахноидальное кровоизлияние — субокципитально, 5 больным с болезнью Паркинсона — субокципитально, 4 — эндолюмбально. В двух случаях при болезни Паркинсона в связи с отсутствием эффекта проводились повторные аутотрансплантации через месяц, в первом случае проведено 2 введения, во втором случае — 4. При рассеянном склерозе и БАС проводили эндолюмбальное введение КСКМ, индуцированных в нейральные. Обычно для каждой клеточной трансплантации использовали 1–1,5×10⁶ нейробластов в 2–3 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Всем больным проведено тщательное клинико-неврологическое исследование перед трансплантацией и через 2 нед после введения КСКМ, индуцированных в нейральные клетки. Пациенты с болезнью Паркинсона обследовались также через месяц после трансплантации. Для

оценки динамики неврологических нарушений при инсультах нами применялись Скандинавская шкала инсульта (1985, 2003 гг.), характеризующая выраженность неврологического дефицита, и шкала Бартеля (Mahony, Barthel, 1965), характеризующая уровень повседневной активности пациентов (**табл. 1**). У пациентов с болезнью Паркинсона для оценки выраженности нарушений применялась шкала Hoehn, Yahr, (1967), а для оценки динамики заболевания в процессе лечения — унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS). Эффективность лечения больных с рассеянным склерозом оценивалась по следующим параметрам: прогрессирование инвалидизации — по шкале EDSS; количество, распространность и активность очагов — на МРТ; оценка качества жизни и изменений психики (тесты первичного скрининга деменций — MMSE, тест 10 слов, таблица Шульце, тест Бентона). Исследование неврологического и психического статуса у больных с рассеянным склерозом проводилось в динамике через каждые 3 мес, МРТ — каждые 6 мес.

Таблица 1. Оценка динамики неврологических нарушений с помощью Скандинавской шкалы и шкалы Бартеля (в баллах)

Динамика	Скандинавская шкала	Шкала Бартеля
Отрицательная	– (1–60)	– (1–100)
Отсутствует	0	0
Минимальная	+ (1–6)	+ (1–10)
Умеренная	+ (7–12)	+ (11–20)
Значительная	+ (13–18)	+ (21–30)
Максимальная	+ (19–30)	+ (31–50)

Результаты и их обсуждение

Индукция нейродифференцировки КСКМ мыши и человека в культуре

В результате изучения интактной культуры КСКМ мыши показано, что КСКМ имеют фибробластоподобный фенотип (**см. рис.1 цветной вкладки**) и образуют на дне культурального сосуда гетерогенные колонии, представленные двумя клеточными типами: крупными распластанными клетками с большим ядром и 1–2 ядрышками и мелкими веретено-подобными клетками.

После культивирования первичной культуры КСКМ мыши в кондиционной среде, полученной на монослое первичных эмбриональных фибробластов мыши, на 3–4-е сутки в культуре обнаружены клетки, имеющие морфологию нейробластов. На этой стадии они чаще всего имеют веретенообразную форму с одним или двумя полярными отростками, заканчиваю-

щимися филоподиями (*рис. 2а, 2б цветной вкладки*), реже встречаются мультиполлярные клетки с короткими отростками на стадиях ранней дифференцировки. Отростки некоторых нейробластов имеют характерные расширения (колбы) и конусы роста в дистальной части (*рис. 2в цветной вкладки*), с помощью которых происходит их рост. Аналогичные морфологические признаки (почки и конусы роста с филоподиями), характерные для нейробластов, дифференцирующихся в нейроны, подробно описаны в работах по нейрогенезу [2].

Через 2 нед культивирования в кондиционной среде обнаружено, что часть КСКМ пролиферирует, сохраняя недифференцированное состояние. Такие клетки имеют фибробластоподобный фенотип и обнаруживаются в культуре рядом с дифференцирующимися нейробластами (*рис. 3 цветной вкладки*). Возможно, это обусловлено тем, что стволовая нейроклетка при делении дает начало нейробласту и еще одной стволовой нейроклетке. Нейробlastы часто выстраиваются в цепочки, контактируя между собой растущими отростками (*рис. 3 цветной вкладки*).

Отмечается более поздняя дифференцировка пирамидных и звездчатых нейральных клеток по сравнению с веретенообразными, что соответствует данным литературы о такой последовательности этапов нейрогенеза в норме у животных [1].

Используя в качестве одного из индукторов дифференцировки нейральных клеток ретиновую кислоту, мы получили в культуре КСКМ мыши на 3-и сутки индукции 30% нейробластов, однако они не контактировали между собой, возможно, из-за низкой плотности посева клеток.

КСКМ человека отличаются от КСКМ мыши тем, что колонии клеток, которые они образуют на дне сосуда, менее гетерогенны и представлены преимущественно однообразными фибробластоподобными клетками с крупным ядром и 1–4 ядрышками (*рис. 4 цветной вкладки*).

Дифференцировка нейральных клеток из КСКМ человека начинается через 1–2 ч после добавления к ним индукционной среды. Тела клеток становятся оптически более плотными и приобретают форму веретен с активно растущими отростками. Дифференцирующиеся КСКМ человека экспрессировали гены белков ранней нейродифференцировки — нестин и виментина, обнаруженных иммуноцитохимически (*рис. 5 цветной вкладки*).

Мы полагаем, что для клеточной терапии следует использовать именно такие дифференцирующиеся клетки, а не дифференцированные нейроны, для того чтобы они могли закончить процесс дифференцировки в организме пациента и установить контакты с его собственными нервыми клетками.

Исследование эффектов трансплантации КСКМ, дифференцированных в нейробласти, на экспериментальной модели ишемии у мышей

Экспериментальная модель ишемии получена на 10 лабораторных мышах путем перевязки ствола общей сонной артерии. Через 2 нед после развития моторного дефицита в виде контралатерального гемипареза 5 животным вводили КСКМ мыши, индуцированные в нейрональные. Введение суспензии нейробластов (по 50 тыс. клеток в 20–40 мкл) осуществляли через трепанационное отверстие на глубину 5 мм в зону повреждения мозга.

У 3 опытных мышей через 2 нед после трансплантации нейробластов отмечено частичное восстановление двигательной активности. Неврологический статус у мышей с ишемией, которым не проводили нейротрансплантацию, не изменился.

Морфологию тканей мозга изучали на серийных срезах, окрашенных гематоксилином-эозином, через 4 нед после трансплантации КСКМ.

В результате патоморфологического анализа срезов мозга мышей, которым проведена трансплантация КСКМ, индуцированных в нейральные, выявлены следующие особенности:

- менее выраженные, чем у животных без трансплантации, дистрофические изменения, вызванные гипоксией, в виде разрыхления глии, ее гидратации;

- более активные процессы новообразования сосудов и пролиферации клеток микроглии, которые можно рассматривать как reparативные процессы на тканевом уровне.

Анализ клинической эффективности трансплантации нейроиндуцированных КСКМ человека при некоторых заболеваниях нервной системы

У 5 больных с ишемическими нарушениями мозгового и спинального кровообращения сроки от возникновения инсульта до введения индуцированных КСКМ составили соответственно 3 мес, 4 мес, 1 год, 1,5 года и 3 нед.

Через 2 нед после трансплантации у всех больных отмечена положительная динамика в виде уменьшения мышечного тонуса, увеличения объема движений и мышечной силы в паретичных конечностях. Кроме того, у больной со спинальным инсультом регрессировали сфинктерные нарушения в виде задержки мочи, у 2 больных с моторной афазией улучшилась речь.

Динамику неврологических нарушений по оценочным шкалам можно охарактеризовать как значительную (Скандинавская шкала) и максимальную (шкала Бартеля) у больной, которой аутотрансплантация нейроклеток проведена

в наиболее ранний срок от развития инсульта (3 нед).

4 больным с геморрагическим инсультом аутотрансплантацию нейроиндуцированных КСКМ проводили через 1 мес после развития инсульта, 2 — через 3 года. Во всех этих случаях ранее проведено оперативное лечение — удаление гематомы. Пациенту с перенесенным субарахноидальным кровоизлиянием проведено клипирование аневризмы. У всех этих больных в неврологическом статусе до нейротрансплантации отмечались грубые спастические гемипарезы до уровня плегии, у 1 — сенсомоторная афазия. Одна больная перенесла геморрагический инсульт 9 лет назад, в неврологическом статусе — акинетико-риgidный синдром.

Через 2 нед после аутонейротрансплантации наиболее выраженная положительная динамика отмечена у больных, которым КСКМ, индуцированные в нейральные, вводили в ложе удаленной гематомы через 1 мес после развития инсульта. Начиная с 5-х суток после трансплантации отмечено увеличение объема движений в паретичных конечностях, у больной с явлениями сенсомоторной афазии улучшилась речь. По оценочным шкалам динамику восстановления нарушенных функций можно охарактеризовать как умеренную.

У 2 больных с инсультом, которым трансплантация проведена эндолюмбально, также отмечена положительная динамика, но она минимальна по оценочным шкалам. У 3 больных состояние осталось без изменений.

Динамика неврологических нарушений по оценочным шкалам у больных с инсультом через 2 нед после аутотрансплантации КСКМ, индуцированных в нейральные клетки, приведена в **табл. 2, 3**.

У 6 пациентов с болезнью Паркинсона отмечена дрожательно-ригидная форма, у 2 — акинетико-ригидная, у 1 — дрожательная форма. Заболевание в стадии 3.0 (по Hoehn, Yahr, 1967) отмечено у 5 пациентов, в стадиях 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 5 — по одному наблюдению.

Наиболее выраженная положительная динамика после введения КСКМ, индуцированных в нейральные, в виде уменьшения дрожательного гиперкинеза, уменьшения скованности, увеличения повседневной активности отмечена у 3 пациентов, возраст которых не превышал 55 лет, в стадии заболевания не выше 2.0 (по Hoehn, Yahr, 1967). У одного из этих больных, которому клеточная трансплантация проведена субокципитально, отмечен полный регресс дрожательного гиперкинеза уже через 1 нед после процедуры. Динамика состояния по Унифицированной шкале для оценки тяжести болезни Паркинсона составила в среднем 25 баллов.

Таблица 2. Динамика неврологических нарушений у больных с инсультом через 2 нед после введения нейроиндуцированных КСКМ (по Скандинавской шкале инсульта)

Динамика	Число больных
Отрицательная	—
Отсутствует	3
Минимальная	6
Умеренная	2
Значительная	1
Максимальная	0
Всего	12

Таблица 3. Динамика неврологических нарушений у больных с инсультом через 2 нед после введения нейроиндуцированных КСКМ (по шкале Бартеля)

Динамика	Число больных
Отрицательная	—
Отсутствует	3
Минимальная	4
Умеренная	3
Значительная	1
Максимальная	1
Всего	12

У 6 пациентов в возрасте от 54 до 73 лет в стадии заболевания от 2.5 до 3.0 (по Hoehn, Yahr, 1967) не отмечено положительной динамики через 2 нед после эндолюмбального введения КСКМ. Двое из этих больных более 5 лет принимали левадопосодержащие препараты, у одного отмечены выраженные моторные и вегетативные флюктуации. Однако через 1 мес эти пациенты отмечали стабилизацию состояния и отсутствие прогрессирования заболевания, уменьшение выраженности моторных флюктуаций. Одной пациентке 54 лет в стадии заболевания 3.0 в последующем проведено еще 3 клеточных трансплантации, но субокципитально. Только после второго введения она отметила уменьшение скованности, снижение тонуса, что позволило ей уменьшить дозу противопаркинсонических препаратов. Еще одной больной 64 лет с выраженной дрожательной формой заболевания через 1 мес повторно введены нейральные клетки субокципитально, после чего отмечался положительный эффект в виде уменьшения выраженности трепора, что улучшило ее самообслуживание.

При рассеянном склерозе длительность заболевания составила у 5 пациентов — 5 лет, у 1 — 10 лет, у 5 — 7 лет, у 1 — 3 года, у 1 — 12 лет, у 1 — 18 лет, у 1 — 6 лет. По шкале

EDSS состояние оценено от 4 до 8 баллов. У всех диагностирован вторично-прогредиентный тип течения заболевания.

При проведении психологических исследований этих больных получены данные, различные по структуре и степени выраженности когнитивных расстройств. Ведущими в структуре когнитивного дефицита явились нарушения мышления, памяти и внимания.

На МР томограммах супра- и субтенториально (перивентрикулярно, в области мозолистого тела и стволовых отделов мозга, мозжечка), в веществе спинного мозга (преимущественно шейных и верхне-грудных отделов) диагностированы очаги демиелинизации. Обследование проведено в режиме T1 и T2, что позволяло оценить характер морфологических изменений (зоны демиелинизации, глиоз, наличие "черных дыр"). Как правило, наличие "черных дыр" коррелировало с клиническими проявлениями заболевания. При первичном обследовании у больных выявлено от 8 до 12 очагов на T2 изображениях, на T1 без контрастного усиления количества очагов пониженного МР-сигнала ("черных дыр") колебалось от 4 до 18.

Фактор стабилизации во всех исследованиях, касающихся вторично-прогредиентных типов течения рассеянного склероза, использовали как основной фактор оценки, так как у этой категории больных стабилизация состояния считается высокодостоверным показателем эффективности лечения. У всех пациентов на протяжении времени наблюдения отмечалась стойкая стабилизация процесса, в 15 случаях (83%) с регрессом клинической симптоматики. В среднем отмечалось улучшение по шкале EDSS на 1,6 балла через 6 мес наблюдения. Более выраженное уменьшение показателей по шкале EDSS (от 2 до 3,5 балла) отмечено у больных с легкой и средней степенью инвалидизации (не более 6 баллов). У обследованных пациентов в ходе лечения происходила позитивная трансформация паттерна показателей, отражающих их актуальное психическое состояние, общую когнитивную продуктивность и качество жизни в целом.

При проведении МРТ исследования после нейротрансплантации в динамике в 7-ми случаях отмечена стабилизация МРТ показателей в виде отсутствия появления новых очагов, уменьшения в размерах старых. В 8-ми случаях количество и размеры очагов уменьшились. У пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Штромпеля не отмечено ни стабилизации процесса, ни положительной динамики.

У больного с последствиями спинальной травмы в виде грубого спастического тетрапареза также не отмечено положительной

динамики, что, возможно, связано с длительно существующим (в течение 3 лет) тяжелым неврологическим дефицитом.

У пациентов с токсической энцефалопатией, вызванной приемом суррогатных наркотиков, содержащих эфедрин и марганец, после аутотрансплантации отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности акинетических расстройств и особенно улучшения походки. Один пациент стал передвигаться без помощи костылей.

У пациента с эпилепсией до лечения отмечали частые (2-3 раза в день) генерализованные и малые эпилептические приступы. После аутотрансплантации КСКМ, индуцированных в нейральные, через 1 мес генерализованные эпиприступы прекратились, сохранились редкие приступы по типу pt i mal.

Больная с последствиями инфекционно-аллергического адгезивного арахноидита с грубым нижним спастическим парапарезом через 1 мес после трансплантации КСКМ отмечала снижение мышечного тонуса в нижних конечностях и стала передвигаться в пределах квартиры без помощи костылей.

Ухудшения состояния не отмечено ни в одном из случаев.

Выводы.

1. КСКМ мыши дифференцируются в клетки-предшественники нервных клеток (нейробласти) при культивировании в кондиционной среде, полученной на культуре первичных эмбриональных фибробластов мыши.

2. Под действием ретиноевой кислоты 30% КСКМ мыши и человека дифференцируются в нейробласти.

3. Введение КСКМ, индуцированных в нейральные, при экспериментальных моделях ишемии на мышах способствует уменьшению неврологического дефицита и активирует регенеративные процессы на тканевом уровне.

4. На основании анализа предварительных результатов клинических исследований можно сделать выводы о более оптимальных сроках и методах введения нейроиндуцированных КСКМ пациента при инсульте и болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, а также безопасности данного метода лечения.

5. Для достижения лучшего положительного эффекта аутотрансплантацию КСКМ, индуцированных в нейральные целесообразно проводить в более ранние сроки от начала инсульта. При геморрагическом инсульте лучшие результаты дает введение нейроиндуцированных КСКМ в ложе удаленной гематомы.

6. При болезни Паркинсона целесообразно проведение данного метода лечения на более ранних стадиях заболевания, а для достижения положительного эффекта в тяжелых стадиях

необходимы повторные трансплантации, по возможности, субокципитально.

7. Аутотрансплантация нейроиндуцированных КСКМ может являться терапией выбора у больных рассеянным склерозом. Лучший прогноз отмечен у пациентов с легкой и средней степенью инвалидизации.

8. При токсической энцефалопатии, вызванной применением суррогатных наркотических средств, содержащих эфедрин и марганец, аутотрансплантация нейроиндуцированных КСКМ способствует стабилизации патологического процесса и улучшению неврологического статуса больных.

Данный метод является также перспективным при лечении последствий нейроинфекций.

9. При боковом амиотрофическом склерозе и болезни Штрюмпеля у пациентов на поздних стадиях заболевания не получено убедительных данных об эффективности аутотрансплантации нейроиндуцированных КСКМ.

Список литературы

- Богословская Л. С., Поляков Г.И. Пути морфологического прогресса нервных центров у высших позвоночных. — М.: Изд-во “Наука”. — 1981.- 160с.
- Будко К.П., Гладкович Н.Г., Максимова Е.В. и др. Нейроонтогенез. М.: Наука, 1985. — 270с.
- Віничук С.М. Судинні захворювання головного мозку. — Київ: “Наукова думка”, 1999. — 213 с.
- Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. — М.: Знание-М, 1999. — 555 с.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — Москва: МЕДпресс, 2000. — 416 с.
- Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544с.
- Миронов Н.В., Шмырев В.И., Бугаев В.С., Аникин А.Ю. Применение нейротрансплантации фетальных клеток головного мозга человека в лечении некоторых неврологических заболеваний // Трансплантация фетальных тканей человека. — Москва, 1996. — С.50-52.
- Москаленко В.Ф., Волошин П.В., Петрашенко П.Р. Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку // Український вісник психоневрології. — 2001. — Т. 9, вип. 1(26). — С. 5-8.
- Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. Под редакцией Завалищина И.А., Головкина В.И. — М.: “Детская книга” Роскомпечати, при участии ООО “Эльф ИПР”, 2000.- 639с.
- Щегельская Е.А., Микулинский Ю.Е., Корочкин Л.И., Ревишин Е.А., Омельченко Е.А., Кульшин В.Е., Грищенко В.И. Индуцированная дифференцировка клеток стромы костного мозга мыши в нервные клетки // Цитология. — 2002. — Т.44., № 7.— С.637- 641.
- Яворская В.А., Гребенюк Г.В., Фломин Ю.В. Лечение цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний с применением тканевой и клеточной трансплантации // Проблемы криобиологии. — 2001. — №3. — С.37-38.
- Barker R.A., Jain M., Armstrong R.J.E., Caldwell M.A. Stem cells and neurological disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — V.74, n 5. — P.553-557.
- Chop M, Hofstetter C.P., Schwarz E.J., Hess D., Widenfalk J., Manira A.El., Prokop D.J., Olson L. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery.// PNAS. — 2002. — V. 99, n 4. — P.2199-2204.
- Fraichard A., Chassande O., Bilbaut G. et al. In vitro differentiation of embryonic stem cells into glial cells and functional neurons. // J. Cell Sci. — 1995. — V.108, n.10. — P.3181-3188.
- Freshny R.I. Culture of animal cells. A manual of basic technique. Alan R Liss, Inc., New York. — 1987. — 397p.
- Kelly S., Bliss T.M., Shah A.K., Sun G.H. et al. Transplantation human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex // PNAS. — 2004. — V. 101, n 32. — P.11839-11844.
- Lawrence R., Wechsler, MD; Douglas Kondziolka, MD. Cell Therapy: Replacement // Stroke. — 2003. — V.34.- P.2081.
- Lu D., Wang L., Chen J., Machmood A., Chop M. Intraarterial administration of marrow stromal cells in a rat model of traumatic brain injury // Neurotrauma. — 2001 — V.18, n 8. — P.813-819.
- McDonald W., Compston A., Edan G., et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis; Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Ann. Neurol. — 2001. — Vol. 50. — P. 121-127.
- Prockop D.J., Azizi S.A., Phinney D.G., Kopen G.C., Schwarz E.J. Potential use of marrow stromal cells as therapeutic vectors for diseases of the central nervous system. // Prog. Brain Research. — 2000. — V. 128. — P.293-297.
- Sanchez-Ramos J., Song S., Cardozo-Pelaez F., Hazzi C., Stedeford T., Willing A., Freeman T.B., Saporta S., Janssen W., Patel N., Cooper D.R. Sanberg P.R. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. //Experimental Neurology. — 2000. — V.164. — N 2. — P.247-256.

**Отримання нейробластів із клітин
строми кісткового мозку та їх клінічне
застосування при деяких захворюваннях
нервової системи**

**Яворська В.О., Волошина Н.П., Хвісюк В.В.,
Гребенюк Г.В., Гаврюшин О.Ю., Гречукіх
К.В., Пелехова О.Л., Мікулинський Ю.Ю.,
Василовський В.В., Шестопалова Л.Ф.,
Щегельська О.А.**

Показано можливість диференціації *in vitro* клітин строми кісткового мозку миші в клітини-попередники нервової тканини в умовах культивування у специфічних кондіційних середовищах та при додаванні в середовище деяких індукторів.

При експериментальних моделях ішемії на миших показано, що перебіг репаративних процесів на тканинному рівні відбувається більш активно у лабораторних тварин, яким вводилися клітини строми кісткового мозку, що індуковані в нейральні.

Проведено аналіз клінічної ефективності аутотрансплантації клітин строми кісткового мозку, які індуковані в нейральні клітини у хворих на інсульт, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, епілепсію, боковий аміотрофічний склероз, при наслідках токсичного, травматичного та інфекційного ураження центральної нервової системи. Показано, що результат лікування при інсультах залежить від строків проведення аутотрансплантації від моменту захворювання та від методики введення клітинного препарату. При хворобі Паркінсона ефективність залежить від ступеня важкості захворювання, кратності та методики введення клітинної сусpenзії, при розсіяному склерозі від ступеня інвалідації за шкалою EDSS. Цей метод є перспективним у лікуванні наслідків токсичного, інфекційного ураження нервової системи, епілепсії. Відмічено добре перенесення методу лікування та відсутність побічних ефектів.

Receiving of neuroblasts from bone marrow stromal cells and its clinical application in patients with some diseases of nervous system
Yavorskaya V.A., Voloshina N.P., Khvysyuk V.V., Grebenyuk A.V., Gavryushin A.Yu., Gretskych K.V., Pelekhova O.L., Mikulinsky Yu.E., Vasilovskiy V.V., Shestopalova L.F., Shchegelskaya E.A.

The possibility of differentiation *in vitro* of mouse bone marrow stromal cells into progenitor of neuronal cells has been shown with condition of specific medias and some inducers using for cultivation.

Reparation on tissue level was more active in mice with experimental ischemia of brain after transformed into neural cells bone marrow stromal cells transplantation.

The analysis of clinical efficiency of transformed into neural cells autologous bone marrow stromal cells transplantation has been carried out in patients with stroke, Parkinson's disease, multiple sclerosis, epilepsy, amyotrophic lateral sclerosis, after-effects of a toxic, traumatic, infective impairment of a nervous system. The results of patients with stroke treatment depended on the disease duration and method of grafting. The efficiency of transformed into neuronal cells autologous bone marrow stromal cells transplantation in patients with Parkinson's disease depended on the severity degree of the disease, in patients with multiple sclerosis — from degree of disability (scale EDSS). This method is perspective in treatment of after-effects of a toxic, infective impairment of a nervous system, epilepsy. No implant-related adverse events have occurred.

Комментарии

к статье Яворской В.А., Волошиной Н.П., Хвісюк В.В. и др. "Получение нейробластов из клеток стромы костного мозга и их клиническое применение при некоторых заболеваниях нервной системы"

Работа посвящена разработке крайне важной проблемы в области заместительной клеточной терапии — получению популяции нейробластов с помощью нейроиндукции клеток стромы костного мозга (КСКМ) и оценке клинической эффективности их аутотрансплантации больным. Достоинством работы является достаточно большой экспериментальный и клинический материал, обобщающий результаты лечения 53 больных с различной неврологической и нейрохирургической патологией, которым трансплантировалась супензия нейроклеток, содержащих нейробласти. Результаты представленного комплексного исследования, выполненного большим коллективом авторов, обеспечивают серьезный прорыв на пути к практическому внедрению аутотрансплантации нейробластов, полученных в результате трансдифференцировки КСКМ как метода, альтернативного традиционному лечению ряда заболеваний ЦНС, в том числе малокурабельных.

Во вступлении статьи приводится краткое обоснование преимущества данного метода клеточной терапии. Клиническим исследованиям эффективности применения нейроаутотрансплантации больным неврологического и нейрохирургического профиля предшествовали 3 серии экспериментов. Первая серия опытов проведена с целью методической отработки получения популяции нейроклеток путем индукции КСКМ мышей при культивировании на монослое первичных эмбриональных фибробластов в кондиционной питательной среде и в среде, содержащей ретиноевую кислоту, которая является общепризнанным индуктором нейрогенной дифференцировки.

Во второй серии опытов на мышах оценен лечебный эффект аутотрансплантации таких нейроклеток при моделированной ишемии с развитием неврологической симптоматики в виде моторного дефицита. В третьей серии экспериментов с помощью аналогичных методических подходов, отработанных в первой серии опытов, получены нейроклетки с содержанием 30% нейробластов из КСКМ человека в условиях культивирования и таким образом обеспечена возможность использовать такой клеточный материал для нейроаутотрансплантации у пациентов с различными заболеваниями ЦНС.

Представленные в работе экспериментально-морфологические данные показали развитие дифференцировки в культурах КСКМ мыши и человека в виде нейробластоподобных клеток уни- и bipolarных форм с наличием полярных отростков, снабженных филоподиями. Наряду с этим в таких культурах авторы наблюдали проявления индукции фенотипически более дифференцированных мультиполярных форм нейроцитов с образованием дендритов, которые выявляют уже на 3–4-е сутки, а также через 2 нед культурирования. Такие проявления ранней и поздней нейродифференцировки КСКМ получены при их культурировании в кондиционной среде, а также при инкубации с ретиноевой кислотой. Нейрогенный цитогенез этих клеток подтвержден иммуногистохимическим выявлением в них нестина и виментина — специфических маркеров стволовых пролиферирующих и прогениторных нейроклеток, 30% из которых на 3-и сутки культурирования приобретали фенотип нейробластов. По нашему мнению, нуждается в коррекции трактовка образования из делящихся КСКМ стволовых и коммитированных клеток, т.е. клеток-предшественников, (а не нейробластов!), способных вступить на путь специализированной дифференцировки.

Представление результатов культурирования КСКМ человека с последующей индукцией нейродифференцировки (3-я серия экспериментов) нуждается в некоторых уточнениях условий эксперимента, например, в отношении сроков добавления в питательную среду ретиноевой кислоты, а также наличия (или отсутствия) каких-либо особенностей в фенотипических проявлениях нейродифференцировки в культурах первичных, пассированных (2-й, 3-й пассаж) и деконсервированных КСКМ. Сопоставительный анализ таких наблюдений в этих вариантах опытов имеет важное практическое значение для последующего выбора оптимальных условий обеспечения нейрогенной дифференцировки КСКМ в культурах, что должно быть отражено в выводах работы. Если в каждой из этих групп получены однотипные данные или каких-либо различий выявить не удалось, то и это является важным практическим выводом для последующей работы.

Представляет также теоретический и практический интерес обсуждение возможных причин временных различий проявления индуцированной нейродифференцировки в культурах КСКМ мышей (на 3–6-е сутки) и человека (уже через 1–2 ч) после добавления ретиноевой кислоты.

Положительный результат внутримозговой нейротрансплантации с частичным клиническим эффектом получен у мышей с моделированной ишемией. В этой группе у 3 из 5 животных через 2 нед после введения в зону ишемии мозга суспензии нейроклеток наблюдалось клиническое улучшение по сравнению с контрольными животными. По нашему мнению, при морфологической характеристике ткани мозга опытных мышей после аутотрансплантации нейроклеток существенно важно было бы оценить распространность ишемического очага и выраженности патологических клеточно-тканевых реакций со стороны нейронов и клеток глии как в очаге моделированной ишемии, так и в перифокальной зоне мозга опытных животных по сравнению с аналогичными данными у животных группы сравнения (условный контроль). Правомерно предположить, что диагностированный положительный санирующий эффект внутримозговой нейроаутотрансплантации при ишемии мозга мышей мог бы быть наиболее убедительно подтвержден фотодокументированным сопоставлением особенностей микроскопической картины мозга в опытах после клеточной терапии и у мышей, не получавших такое лечение.

В клиническом фрагменте работы представлен ряд весьма наглядных и убедительных наблюдений, демонстрирующих отчетливое улучшение клинического состояния и качества жизни больных с различной неврологической патологией после проведения аутотрансплантации нейроклеток. Важно отметить, что констатация динамики клинических показателей состояния леченых больных оценена с помощью объективных общепринятых международных стандартных критериев. Вместе с тем, по нашему мнению, в материалах этого раздела работы содержится весьма значимый резерв и большой потенциал для дальнейшего более многостороннего анализа полученных результатов, что могло бы стать предметом специального рассмотрения.

Например, привлечение группы сравнения больных с подбором соответствующих контингентов с аналогичной (той или иной) неврологической патологией, лечившихся традиционно, т.е. не получавших сеансов клеточной терапии, и затем проведение сопоставительного клинического анализа эффективности лечения больных в обеих группах могло бы способствовать максимальной объективизации положительного лечебного воздействия аутотрансплантации нейроклеток на клиническое течение заболеваний ЦНС. Особую актуальность представляет такой анализ, в частности, при рассмотрении эффективности нейротрансплантации у больных в случаях тяжелых малокурабельных заболеваний ЦНС, как например, рассеянный склероз.

С нашей точки зрения, является также уместной и целесообразной трактовка возможных механизмов наблюдаемой положительной динамики лечения больных в каждой из анализируемых групп после проведения клеточной терапии с анализом соответствующей литературы, если таковая имеется.

Таким образом, в представленной работе являются несомненными и заслуживают одобрительной оценки актуальность разрабатываемой проблемы, конкретная постановка исследовательских задач, применение адекватных современных методических подходов к их решению, новизна и оригинальность в постановке экспериментов, а также практическая и теоретическая значимость полученных положительных клинических результатов применения нейроаутотрансплантации у больных с разнообразной патологией нервной системы.

Приведенные рекомендации не снижают ценность статьи, отражают личные впечатления рецензента и ориентируют авторов на дальнейшее углубление разрабатываемой проблемы.

В.М. Семенова, доктор мед. наук
зав. лабораторией культуры тканей
Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины

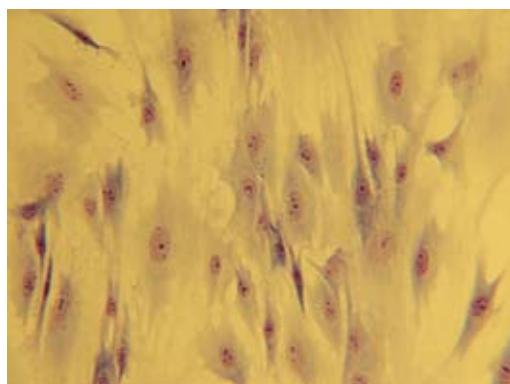


Рис.1.Первичная культура КСКМ мыши на 10-е сутки культивирования. Окраска по Гимза. Ув. $\times 400$.

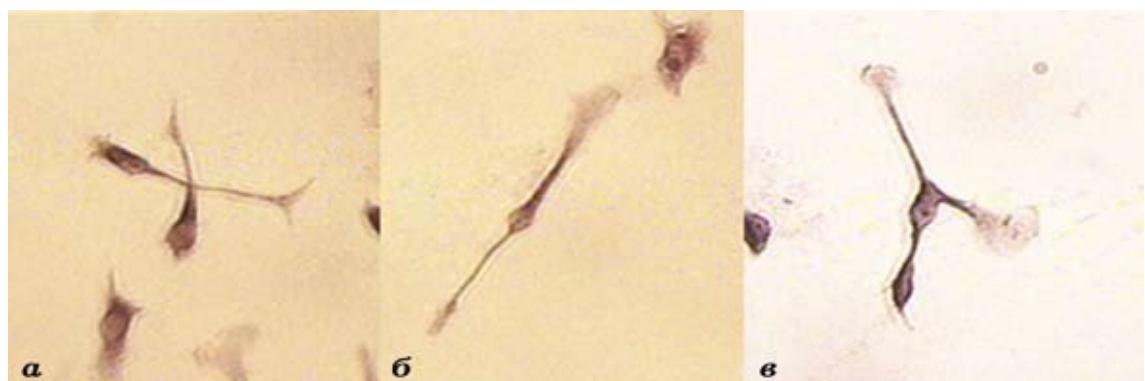


Рис.2. Дифференцировка нейробластов в разные типы нейронов. а — два униполярных нейрона; б — биполярный нейрон; в — мультипольярный нейрон с почкой роста на одном из дендритов. Окраска по Альцгеймеру. Ув. $\times 400$.

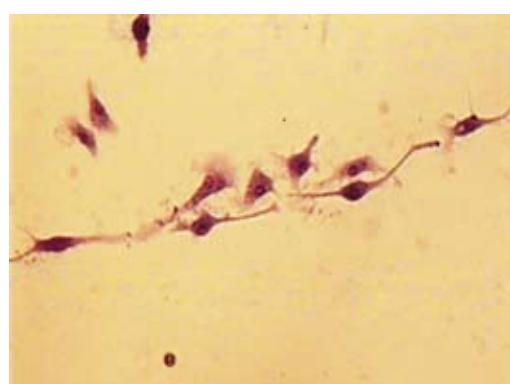


Рис.3. Цепочка дифференцирующихся нейробластов мыши на 10-е сутки после индукции. Окраска метиленовым фиолетовым. Ув. $\times 400$.



Рис.4. Культура КСКМ человека на 10-е сутки культивирования. Окраска по Гимза. Ув. $\times 600$.



Рис.5. Экспрессия нестина (зеленые клетки) и виментина (красные клетки) в нейробластах человека, индуцированные из КСКМ в среде с ретиноевой кислотой. Иммуноцитохимия. Ув. $\times 200$.

Матеріали семінару-наради обласних нейрохірургів України (м. Луцьк, 7–8 вересня 2006 р.)

УДК 615:616.9-022:616.8-089

Сучасні принципи терапії нозокоміальних інфекцій у нейрохірургічній клініці

Чепкий Л.П., Гавриш Р.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Одна з найбільш серйозних проблем сучасної медицини — це профілактика та лікування внутрішньоолікарняної (нозокоміальної) інфекції. Нозокоміальна інфекція — це будь-яке клінічно розпізнане інфекційне захворювання, що виникає під час перебування хворого в лікарні, а також будь-яке інфекційне захворювання працівника лікарні, що виникло під час роботи в цьому закладі [24].

Існує думка, що до нозокоміальної інфекції належать також випадки, що стали причиною повторної госпіталізації пацієнта після попереднього його лікування у стаціонарі, або якщо інфекція, що не перебувала у стадії інкубації на момент госпіталізації хворого, проявилася не раніше ніж через 48 год після цього.

Нозокоміальна інфекція, як правило, має полімікробний характер та дуже стійка до багатьох протимікробних засобів [2, 3].

Щороку в США реєструють 2 млн. спостережень нозокоміальної інфекції, це 5% від усіх госпіталізованих, 88000 з них вмирають [28]. За останні роки в США спостерігається значне збільшення частоти виявлення нозокоміальних інфекцій (на 58%), летальність при цьому в групі хворих віком від 25 до 44 років збільшилась у 6,3 разу [28, 29]. За даними EPIC (European

Prevalence of Infection in Intensive Care), у 44,8% хворих, яких лікували у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, виявляли нозокоміальну інфекцію, 20,6% — були інфіковані у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), у 25% з них було по 2 вогнища інфекції та більше [34].

У нейрохірургічних хворих така інфекція є причиною менінгоенцефаліту, вентрикуліту, абсцесу мозку, остеоміеліту гнійних ран, пневмонії, сепсису, пролежнів, циститу, піеліту та ін. Ці ускладнення спостерігають після черепно-мозкової (ЧМТ) та спінальної травми, з приводу операцій, онкологічних, судинних та інших захворювань (**табл. 1**).

В нашому відділенні з гнійно-запальних ускладнень найбільш частим була нозокоміальна пневмонія. В різні роки її спостерігали у 54,1–78,6% госпіталізованих; на другому місці — інфекція сечових шляхів (у 7,6–61,4%), на третьому — менінгоенцефаліт (21,3–29,5%).

Вид нозокоміального збудника, насамперед, залежить від локалізації ускладнення та особливостей госпіタルної мікрофлори у конкретній клініці. Так, у ВІТ нозокоміальну пневмонію спостерігали у 40,9% хворих, бактеріемію — у 30,2%, інфекцію сечових шляхів — у 23,6%, післяопераційні гнійні ускладнення — у 5,3% [23].

Таблиця 1. Динаміка ускладнень, спричинених нозокоміальною інфекцією (за даними клініки гнійних та запальних ускладнень)

Ускладнення	2001		2002		2003		2004		2005	
	абс.	%								
Пневмонія	91	69,4	75	59,0	71	54,1	114	73,5	96	78,6
Менінгоенцефаліт, вентрикуліт	36	27,4	29	22,8	28	21,3	36	23,2	36	29,5
Абсцес, емпієма	16	12,2	16	12,5	9	6,8	14	9,0	10	8,1
Сепсис	17	12,9	21	16,5	23	17,5	18	11,6	34	27,8
Пролежні	16	12,2	31	24,4	22	16,7	20	12,9	30	24,5
Піелоцистит, уросепсис	10	7,6	27	21,2	20	15,2	59	38,0	75	61,4
Остеоміеліт, гнійна нориця	9	6,8	17	13,3	6	4,5	9	5,8	12	9,8
Інфікована рана	9	6,8	1	0,7	8	6,1	9	5,8	11	9,0
Кількість хворих	131	100	127	100	131	100	155	100	122	100

Структура нозокоміальних інфекцій значною мірою залежить від профілю стаціонару, мікробного середовища окремого відділення та методів їх профілактики.

Умовно виділяють три джерела нозокоміальних інфекцій — екзогенний, ендогенний та змішаний. Екзогенний джерела — це руки медичного персоналу, медичне обладнання, інструменти, предмети догляду, аерогенна контамінація, вода та харчові продукти.

Klebsiella spp., *Enterococcus* spp. передаються через руки персоналу, *P. aeruginosa* — через медичне обладнання та предмети спеціального догляду за хворими, *S. aureus* — аерогенним шляхом та через руки персоналу, коагулазонегативні стафілококи — частіше аерогенним шляхом та прямим контактом, інфікування *Candida* spp., як правило, відбувається перехресним шляхом [4, 7, 13, 14].

Факторами ризику виникнення нозокоміальних інфекцій є вік, супутні захворювання, переведення пацієнта з одного стаціонару в інший, триває перебування хворого у стаціонарі, ШВЛ, інвазивні маніпуляції, забруднені судинні та сечові катетери, шунтувальні або дренувальні пристрой, предмети догляду за хворими, інфікована наркозна та дихальна апаратура, відсмоктувачі, медичний інструментарій, шовний матеріал, розчини антисептиків, нерациональна антибактеріальна терапія, порушена свідомість, перебування у ВІТ, Н₂-блокатори receptorів гістаміну, антациди, глюкокортикоїди, парентеральне живлення, складні та тривалі нейрохірургічні втручання, недосконалі методи стерилізації та дезинфекції.

Найважливішими є ендогенні шляхи інфікування, насамперед, це облігатна мікрофлора самого хворого, не тільки та, що вже була під час госпіталізації пацієнта, а й набута вторинно у стаціонарі.

Розуміння принципів терапії нозокоміальних інфекцій неможливе без знання їх збудників, чутливості до антибіотиків та резистентності до них. Потрібно мати на увазі, що резистентність мікроорганізмів до антибіотиків відрізняється не тільки в окремих країнах, а навіть у різних клініках. В останні роки застосування моніторингу за єдиним протоколом дозволило достовірно визначити епідеміологічні показники основних збудників, що стало основою створення схем емпіричної антибактеріальної терапії та виключення застосування неефективних антибіотиків [15, 20].

З грампозитивних бактерій перше місце посідають ентерококи, які частіше зумовлюють суперінфекцію після тривалої антибактеріальної терапії, у 80% спостережень — це *E. faecalis*, який найчастіше спричиняє ендокардит, сепсис та нагноєння

ран. Частота виявлення ентерококів в Європі у 1998 р. становила 5%, у США — 49% [31].

За останні роки широке застосування антибіотиків групи резерву зумовило збільшення виявлення ванкоміцинрезистентного ентерококу в 4 рази (з 4,4 до 13,6%) [30, 32].

Другими за частотою збудниками нозокоміальних інфекцій є *S. aureus*. У лікуванні інфекцій, спричинених *S. aureus*, складністю є висока частота стійких не тільки до пеніциліну (PRSA), а й до метіциліну (оксаціліну) штамів (MRSA). З частотою до 100% MRSA виявляють у ВІТ [2, 19, 30]. У різних клініках світу з 1996 р. реєструють штами *S. aureus*, помірно чутливі та резистентні до ванкоміцину й інших глікопептидів. В свою чергу, коагулазонегативні стафілококи є основними збудниками катетера-соцізованих інфекцій та інфекції в хірургії.

З 2002 р. з грамнегативних збудників особливу увагу заслуговують *P. aeruginosa* (30%), які мають найбільший потенціал формування стійкості до антибіотиків [17]. З інших збудників слід виділити *E. coli* (18,4%), *K. pneumoniae* (14,6%), *Proteus* spp. (10%), *Acinetobacter* spp. (7,6%), *Enterobacter* spp. (7,6%), *Serratia* spp. (4,1%) та *S. maltophilia* (1,3%).

У світі сьогодні загрозливим є збільшення частоти виявлення грибкової інфекції — за останні 30 років від 2,0 до 6,6 на 1000 госпіталізованих [26]. *Candida* та *Aspergillus* спричиняють тяжке ураження легень, м'яких тканин та фунгемію у хворих, які протягом тривалого часу перебувають у стаціонарі, особливо у ВІТ. Летальність при грибковому сепсисі досягає 80–97% [33].

За результатами багатьох досліджень віруси (гепатиту В і С, грипу, герпесу та ін.) є причиною нозокоміальних інфекцій рідко, проте, вони спричиняють лихоманку у хворих, яких довго лікують у клініці [14].

Поширеність мікроорганізмів неоднакова в різних клініках (**табл. 2**).

Як свідчать дані **табл. 2**, результати наших спостережень децо відрізняються від даних Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями (NNIS) [27]. В обстежених нами хворих значно частіше виявляли злюйкісну патогенную мікрофлору. Так, якщо у США *P. aeruginosa* в різних біосередовищах людини відзначали у 28,7% спостережень, у нашій клініці — у 67,1%; *S. aureus*, резистентний до метіциліну (MRSA) — відповідно у 30,1 та 36,6%; коагулазонегативні стафілококи — відповідно у 19,1 і 48,3%; *Candida* — у 34,4 та 17,1%.

В попередженні виникнення нозокоміальних інфекцій важливе значення має профілактика ускладнень. Для цього використовують різні імуномодулятори (імунофан, поліоксидоній,

Таблиця 2. Поширеність мікрофлори в клініці гнійних ускладнень та зарубіжних клініках

Збудник	Поширеність бактеріальної флори, %	
	у клініці Інституту (2005 р.), n=122	у зарубіжних клініках [32]
Enterobacteriaceae	54,2	34,4
S. aureus (резистентний до метіциліну — MRSA)	36,6	30,1
P. aeruginosa	67,1	28,7
Коагулазонегативні стафілококи	48,3	19,1
Гриби	34,4	17,1

сандоглобулін, тималін, Т-активін, імуноглобулін нормальний людини, свіжозаморожену плазму людини, циклоферон, тилорон та ін.), які підвищують кілінг бактерій нейтрофільними гранулоцитами та цитотоксичну активність НК-клітин, активують резистентні макрофаги РЕС та циркулюючі фагоцити, сприяють захопленню активних форм кисню, зменшують концентрацію каталітично-активного заліза, відновлюють життєдіяльність лімфоцитів, нормалізують відповідь на їх активацію [9, 12].

Основними стратегічними препаратами в терапії гнійно-запальних ускладнень є антибіотики. Для адекватної антибактеріальної терапії необхідно використовувати основні принципи формування програми, до яких належать: введення антибіотиків за 3 год до початку операції, вибір препарату за активністю, беручи до уваги ендогенну мікрофлору хворого та госпітальну мікрофлору, період нагіннівведення антибіотика повинен перевищувати тривалість операції, антибіотик для емпіричної терапії обирати з огляду на вид вірогідного інфекційного агента та госпітальної мікрофлори даного лікувального закладу.

Основним правилом антибактеріальної терапії є використання антибіотиків залежно від виду мікрофлори та її чутливості до них. За відсутності таких відомостей рекомендують застосовувати загальноприйняту емпіричну схему лікування.

За наявності тяжких гнійно-запальних захворювань частіше призначають карбапенеми — іміпенем, меропенем, ертапенем, біапенем (останні два застосовують в Японії). Основними показаннями до проведення деескалаційної терапії є органна дисфункція двох систем чи більше, індекс тяжкості стану (MODS понад 13 балів або SOFA — більше 5 балів), абдомінальний сепсис, ангіогенні вогнища інфекції, інфекція, спричинена мультирезистентними штамами Klebsiella spp., P. vulgaris, Citrobacter spp., Serratia spp., наявність у хворого фебрильної нейтропенії, полірезистентний характер інфек-

ції, нозокоміальний сепсис, аеробний характер інфекції, септичні тромби, абсцеси та ін.

Критеріями достатності антибактеріальної терапії є: температура тіла менше 37,7°C (за даними 2 вимірювань в інтервалі 8 год), відсутність інтоксикації, дихальної недостатності, гнійного харкотиння, гастроінтестинальної абсорбції, негативної динаміки за даними рентгенографії, КТ та МРТ, позитивна динаміка клінічних аналізів крові (а менше 10×10^9 в 1 л, нейтрофільних гранулоцитів менше 80%, юних форм менше 6%), стабільні показники цитозу в спинномозковій рідині протягом 7–10 діб.

Антибактеріальна терапія при нозокоміальній інфекції визначається видом збудника, який дещо різниеться при різних гнійно-запальних захворюваннях (**табл. 3**).

Основними збудниками нозокоміальної пневмонії, за нашими даними, є P. aeruginosa, A. baumanii, K. pneumoniae, S. epidermidis (MRSE), E. faecalis та Candida. За даними літератури, [5, 16, 18, 22], збудниками можуть бути Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Acinetobacter spp., K. pneumoniae, Enterobacteriaceae, рідше — S. aureus.

При виникненні нозокоміальної пневмонії в загальній палаті показані ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/claveulanat, цефалоспорини II–III покоління; альтернативою є фторхінолони (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, лівофлоксацин (вітчизняний лефлоцин), гатифлоксацин (вітчизняний бігафлон), іміпенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам, цефепім; у ВІТ — іміпенем, меропенем або цефепім, альтернативні — цефоперазон/сульбактам, тикарцилін/claveulanat, піперацилін/тазобактам.

При респіраторно-асоційованій пневмонії (пізня ШВЛ тривалістю понад 5 діб) антибіотиками вибору є цефтазидим, цефоперазон, цефепім, іміпенем, меропенем, усі \pm аміноглікозид; альтернатива — фторхінолони (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, лівофлоксацин, гатифлоксацин (бігафлон), тикарцилін/claveulanat, піперацилін/тазобактам).

При менінгоенцефаліті збудниками є P. aeruginosa — у 8,3% хворих, A. baumanii — у 8,3%, K. pneumoniae — у 8,3%, S. epidermidis (MRSE) — у 13,8%; вірогідні збудники — Pseudomonas spp., Enterobacteriaceae, S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, дифтероїди [1, 10, 11].

При менінгоенцефаліті після операцій та ЧМТ антибіотиками вибору повинні бути оксацилін + аміноглікозид; альтернативні — ванкоміцин + цефтазидим, цефепім, аміноглікозид, котримоксазол аміноглікозид, меропенем. За наявності постійної лікворей показані пеніцилін, як альтернатива — цефепім, хлорамфенікол. При встановлених шунтах показані ванкоміцин + цефалоспорини III–IV покоління (крім цефо-

Таблиця 3. Частота нозокоміальних інфекцій залежно від виду збудника (за даними клініки гнійних ускладнень)

Збудник	Частота виявлення ізолятів за місцем інфекції							
	дихальні шляхи (n=96)		сечові шляхи (n=75)		головний мозок (n=36)		кровоток (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>St. pyogenes</i>	1	1,04	—	—	—	—	—	—
<i>E. faecalis</i>	27	28,1	10	13,3	2	5,5	—	—
<i>E. faecium</i>	12	12,5	18	24	1	2,7	—	—
<i>S. aureus</i>	4	4,1	—	—	—	—	—	—
<i>S. aureus</i> (MSSA)	1	1,04	—	—	—	—	—	—
<i>S. aureus</i> (MRSA)	24	25	1	1,3	2	5,5	—	—
<i>S. epidermidis</i> (MRSE)	27	28,1	1	1,3	5	13,8	4	11,7
<i>S. epidermidis</i>	12	12,5	1	1,3	2	5,5	—	—
<i>E. coli</i>	16	16,6	4	5,3	1	2,7	—	—
<i>K. pneumoniae</i>	29	30,2	2	2,6	3	8,3	—	—
<i>P. morganii</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>A. baumanii</i>	20	20,8	2	2,6	3	8,3	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	34	35,4	13	17,3	3	8,3	—	—
<i>E. aerogenes</i>	11	11,4	—	—	1	2,7	—	—
<i>Candida</i>	35	36,4	15	20	1	2,7	1	2,9

перазону), альтернатива — ципрофлоксацин, меропенем \pm ванкоміцин \pm рифампіцин.

При отриманні під час пункциї мутної спинномозкової рідини, не чекаючи результатів лабораторних досліджень, ендolumбально вводять антибіотики 2–3 рази на добу в дозах 1/30–1/40 максимальної добової дози антибіотика, за високого цитозу (понад 500 клітин в 1 мм^3) показане встановлення ендolumбального дренажа та 4–6-разове протягом доби ендolumбальне введення антибіотиків, за наявності менінгоенцефаліту, маючи на увазі часте порушення слуху, потрібно відмовитись від ототоксичних антибіотиків, при гнійно-запальніх захворюваннях бажано вводити антибіотики не тільки внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ендolumбально, а й внутрішньоартеріально з використанням лінеомата [10].

Дещо відрізняється мікрофлора при інфекції сечових шляхів, за нашими даними, у 17,3% спостережень виявляли *P. aeruginosa*, у 24% — *E. faecium*, у 20% — *Candida*; за даними літератури [16, 21, 25] — етіологічними чинниками найчастіше були *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *S. saprophyticus*.

При інфекціях сечових шляхів препаратами вибору є: амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, цефалоспорини III–IV покоління \pm аміноглікозид, фторхінолон, амоксицилін, фосфоміцин трометамол, доксициклін; альтернатива — іміпенем, меропенем, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам, фосфоміцин трометамол, нітрофурантоїн, цефоперазон/сульбактам, аміноглікозид, цефуроксим.

Широке застосування інвазивних маніпуляцій та операцій нерідко зумовлює генералізацію інфекції з виникненням сепсису. За наявності клінічних ознак сепсису в крові тільки у 45% хворих виділяють патогенную мікрофлору (в основному грампозитивну — стафілокок). Летальність при сепсисі досягає 20,5% [6, 12].

У 34 хворих з 122 у нашій клініці, яким у 2005 р. встановлено клінічно діагноз сепсису, а бактеріємія за даними багаторазових досліджень крові виявлена тільки у 8, основним збудником був *S. epidermidis* (MRSE).

При сепсисі у дітей основними збудниками є *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, у дорослих — грампозитивні коки та грамнегативні бактерії, а також *Bacteroides* spp. [8, 12, 16].

При сепсисі у дорослих використовують відповідно амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, цефалоспорини III–IV покоління + метронідазол, лінкосамід; як альтернативу — оксацилін + аміноглікозид + метронідазол; ампіцилін + аміноглікозид + лінкосамід; фторхінолон (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин) + лінкосамід, метронідазол, цефоперазон/сульбактам, іміпенем, меропенем.

При сепсисі у дітей основними препаратами є цефалоспорини II–IV покоління, альтернативою є амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, іміпенем, меропенем.

Зважаючи на виникнення резистентних до антибіотиків штамів бактерій, у хірургічних відділеннях та ВІТ необхідна періодична заміна антибактеріальних засобів через кожні 2 міс.

При застосуванні антибіотиків для профілактики дисбіотичних явищ потрібно ширше використовувати допоміжні методи, що включають біфідофілюс, вітафлор, етіотропні бактеріофаги (інтестибактеріофаг, колібактеріофаг, піобактеріофаг полівалентний, стафілококовий бактеріофаг та ін.), монокультуральні пробіотики (лактобактерин, колібактерин, біфідумбактерин), комплексні препарати (біфікол, лінекс, біфіформ, сембітер), метаболіти (хілак) та функціональне харчування (лактулоза, целюлоза, геміцелюлоза, пектини, біокефір, йогурти, „Наріне”) та ін.

Висновки. 1. Нозокоміальна інфекція належить до частих післяоператійних ускладнень у нейрохірургічних хворих. Перше місце за частотою посідає пневмонія, частіше поєднана з іншими гнійно-запальними ускладненнями; друге місце — інфекції сечових шляхів, далі менінгоенцефаліт, абсцес мозку та сепсис.

2. Основними збудниками нозокоміальних інфекцій у цих хворих є стафілококи, стрептококки, Enterobacteriaceae spp., Acinetobacter spp. та патогенні гриби.

3. Важливе значення має профілактика гнійно-запальних ускладнень, яка, крім хірургічних проблем, включає спеціальні консервативні методи, зокрема, використання імуномодуляторів та імунокоректорів.

4. У лікуванні ускладнень провідним є формування програми з огляду на строки та шляхи введення антибіотиків, чутливість до них збудників залежно від домінуючої патогенної мікрофлори в даному стаціонарі та характеру ускладнення.

5. При використанні карбапенемів необхідно брати до уваги принципи деескалаційної терапії.

6. Крім антибактеріальної, потрібно ширше використовувати допоміжні засоби, зокрема, бактеріофаги, пробіотики, метаболіти тощо.

Список літератури

- Белобородов В.Б. Роль карбапенемовых антибиотиков в клинической практике // Рус. мед. журн. — 2003. — №2(22). — С.8–11.
- Белобородов В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // Consil. Med. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. — 2002. — Т.4, №1. — С.1–13.
- Березняков И.Г. Внутрибольничные инфекции. Лекции для врачей. — Х.: Констант, 2001. — 50 с.
- Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н. Внутрибольничные инфекции и их профилактика: взгляд хирурга// Consil.Med. — 2002. — Т.4, №6.
- Глумчук Ф.С., Дубров С.А. Госпитальная пневмонія // Med. Amic. — 2003. — №6. — С.11–12.
- Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. — СПб.; М., 2001. — 350 с.
- Інфекційний контроль в хірургії // А.А. Шалимов, В.В. Грубник, А.И. Ткаченко и др. — 3-е изд. — К., 2001. — 181 с.
- Ісааков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у дітей. — М.: Ізд. Мокеев, 2001. — 369 с.
- Кононенко В.В., Руденко А.О., Василенко Л.Г. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактерійних менінгітів // Журн. практ. лікаря. — 2001. — №2. — С.27–32.
- Лебедев В.В. Гематоенцефалический бар'єр в практической нейрохірургии // Нейрохірургия. — 2006. — №2. — С.6–11.
- Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб: Изд-во Фолиант, 2003. — 128 с.
- Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис. Эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. — Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004.
- Руководство по инфекционному контролю в стационаре: Пер. с англ. / Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлер. — Смоленск: МАКМАХ, 2003. — 272 с.
- Синяк К.М., Гирін В.М. Епідеміологія з основами медичної паразітології: Навч. видання. — К.: Здоров'я, 2001. — 630 с.
- Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Антибиотики и антибактериальная терапия. — К., 2006. — 100 с.
- Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия: Практ. руководство. — М: Медицина, 2000. — 206 с.
- Страчунский Л.С., Решедъко Г.К. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ: Пособие для врачей. — Смоленск: Боргес, 2002.
- Сэнфорд Дж. Антимикробная терапия. — М., 1996. — 220 с.
- Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибиотикотерапии в условиях ОРИТ // Клин. антибиотикотерапия. — 2002. — №2(16). — С.12–19.
- Яковлев С.В. Стратегия применения антибиотиков в стационаре // Клин. антибиотикотерапия. — 2001. — №5–6. — С.13–14.
- Bouza E., Voss A. A European perspective on nosocomial urinary tract infections. I. Report on the microbiology, work-load, etiology and antimicrobial susceptibility // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — V.7. — P.523–531.
- Campbel G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. et al. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // Med. Clin. N. Am. — 2001. — V.85, N1. — P.79–114.
- Erbay H., Yalcin A. N., Serin S. et al. Nosocomial infections in intensive care unit in Turcish university hospital: a 2- year survey // Intens. Care Med. — 2003. — V29, N9. — P.1482–1488.
- Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., et al. CDC definition for nosocomial infections // Am. J. Infect. Control. — 1988. — V.16. — P.128–140.
- Gastmeier P. Nosocomial urinary tract infection: many unresolved questions // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — V.7. — P.521–523.
- Henderson V.J., Hirvela E.R. Emerging and reemerging microbial threats. Nosocomial fungal infections // Arch. Surg. — 1996. — V.131, N3. — P.330–337.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999 // Am. J. Infect. Control. — 1999. — V.27, N6. — P.520–532.
- Notice to Readers: Fourth decennial international conference on nosocomial and healthcare-assotiated infections // MMWR. — 2000. — V.49, N7. — P.138.
- Pinner R.W. Trends in infectious diseases mortality in the Unites States // J. A. M. A. — 1996. — V.275, N3. — P.189–193.
- Safdar N., Maki D. Risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial resistant *S. aureus*, *Enterococcus* spp., gram-negative bacilli, *C. difficile*, and *Candida* // Ann. Int. Med. — 2002. — V.136, N11. — P.341–365.
- Samore M., Burce J. Infections of long intravenous lines new developments and controversies // Current clinical topics in infections diseases. / Eds. J. Remington, M. Swarts. — Boston, MA: Blacwell Sci, 2000. — P.256–270.
- Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens // Chest. — 1999. — V.115, suppl.3. — P.34–41.
- Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A. et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay // Arch. Intern. Med. — 1988. — V.148, N12. — P.2642–2645.
- Yologlu S., Durmaz B., Bayindir Y. Nosocomial infections and risk factors in intensive care units // New Microbiol. — 2003. — V.26, N3. — P.299–303.

Матеріали конференцій

Обзор материалов Международного симпозиума “Биология клетки в культуре” (17-19 октября 2006 г., г.Санкт-Петербург, Россия)

Семенова В.М.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

17-19 октября 2006 г. в Институте цитологии Российской академии наук (Санкт-Петербург) состоялся очередной Всероссийский симпозиум “Биология клетки в культуре”, организованный правлением Российской ассоциации специалистов по клеточным культурам, Научным советом по клеточной биологии и иммунологии РАН, Институтом цитологии, Обществом клеточной биологии.

На симпозиуме обсужден широкий круг вопросов: дифференцировка и пролиферация клеток в культуре; молекулярные механизмы регуляции функций клеток; ростовые дифференцировочные и трансформирующие факторы; роль микроокружения и межклеточные взаимодействия, адгезивные свойства и белки внеклеточного матрикса, структура и функция цитоскелета клетки при различных воздействиях. Отдельное заседание было посвящено биологии стволовых клеток и их клиническому применению, широко обсуждались проблемы и перспективы заместительной клеточной терапии при различных заболеваниях.

В работе симпозиума приняли участие ученые из 30 научных учреждений Москвы, 15 научных учреждений Санкт-Петербурга и городов России: Архангельска, Владимира, Владивостока, Новосибирска, Иркутска, Пущино, Сочи, Уфы. Как и в предыдущие годы, к работе симпозиума проявили живой интерес исследователи, работающие с клеточными культурами в странах СНГ (Украине, Белоруссии, Прибалтике) и дальнего зарубежья (США, Франции, Швеции, Швейцарии, Финляндии, Чехии).

На 6 пленарных заседаниях симпозиума ведущие специалисты России представили 22 программных доклада, посвященных биологии культивированных клеток различного гистогенеза и их морфофункциональным характеристикам, тестированным с использованием современных методов молекулярной генетики, биофизики, иммуноцитохимии, видеомикроскопии, флуоресцентной микроскопии, электронной микроскопии. В материалах 139 стеновых сообщений отражены следующие проблемы:

рост и дифференцировка клеток в культуре, регуляция функций клеток, старение клеток и апоптоз, стволовые клетки, клеточная терапия, влияние физических и химических факторов на культивируемые клетки, методы анализа и сохранения клеточных линий и др.

Большое внимание уделено изменчивости ультраструктуры, цитоскелета, рецепторного аппарата и метаболизма культивируемых клеток, изменениям адгезивных свойств их мембран под влиянием различных цитотоксических и цитопротекторных воздействий, а также при использовании различных субстратов для культивирования.

Особое внимание уделено биологии эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) млекопитающих и человека. ЭСК мыши впервые выделены в 1981 г. из внутренней клеточной массы предимплантационных бластоцист, в 1989 г. ЭСК получены от обезьяны, в 1998 г. — от человека. Они обладают неограниченным потенциалом деления без дифференцировки, содержат полный диплоидный набор хромосом и сохраняют плюрипотентность. К настоящему времени получены 17 постоянных линий плюрипотентных ЭСК человека, в США создан специализированный банк для линий этих клеток. В Новосибирском институте цитологии и генетики СО РАН также создана коллекция из 9 линий ЭСК человека (М.А. Лагарькова и соавт., Новосибирск).

ЭСК рассматривают как уникальную экспериментальную модель для изучения фундаментальных механизмов регуляции раннего развития млекопитающих, гистогенеза, процессов репрограммирования генома соматических клеток, канцерогенеза (О.Ф. Гордеева и соавт., Москва). Исследуются молекулярные и клеточные механизмы поддержания плюрипотентности ЭСК в течение длительного периода культивирования, а также изучаются условия получения монодифференцировки путем применения различных экзогенных факторов и/или методов генетической модификации.

Показано, что направление развития ЭСК можно регулировать путем изменения ионного состава среды, использования активаторов и блокаторов кальциевых каналов. ЭСК чувствительны к изменениям в среде культивирования ионного баланса свободного кальция, который рассматривают как потенциальный индуктор пролиферации и поддержания ЭСК *in vitro* в плюрипотентном состоянии (М.А. Осипенко и соавт., Пущино).

ЭСК используют также в качестве тест-системы для изучения эмбриотоксичности и тератогенности различных факторов. В связи с этим большое внимание уделено разработке и совершенствованию эффективных и безопасных технологий получения ЭСК, апробации различных условий их культивирования (на фидере и без него, на фибронектине человека, различных молекулярных комплексах внеклеточного матрикса). Испытываются также разновидности композиционного состава питательных культуральных смесей с использованием того или иного набора ростовых факторов. Важное значение имеют оптимальные способы криоконсервирования ЭСК.

Вместе с тем, по данным широкомасштабных исследований механизмов самообновления и дифференцировки плюрипотентных линий ЭСК, при их получении и дальнейшей экспансии в культуре *in vitro* изменяется программа их детерминации по сравнению с таковой плюрипотентных клеток эмбрионов *in vivo*. Неконтролируемые генетические и эпигенетические модификации генома культивируемых ЭСК обусловливают появление клеток с неизвестными свойствами и потенциалом на любой стадии нормальной дифференцировки с образованием тератом. Помимо этого, на экспрессию маркерных генов ЭСК оказывают влияние условия культивирования, вызывающие многовариантность дифференцировки. Поэтому необходим постоянный контроль генетической стабильности линий ЭСК в культуре (М.А. Прокопович и соавт., Новосибирск).

В связи с этим неоднократно подчеркивалась особая актуальность разработки стандартных протоколов мониторинга линий ЭСК, который должен включать их цитоструктурные и молекулярно-генетические характеристики с определением маркеров экспрессии ключевых генов, оценку способности ЭСК к формированию и самоподдержанию эмбриоидных телец. Рекомендовано также проводить мониторинг состояния генома ЭСК на этапах их пассирования с регистрацией состояния кариотипа и экспрессии маркерных генов, специфичных для плюрипотентных клеток, а для практического применения следует использовать только попу-

ляции ЭСК, прошедшие контролируемую дифференцировку (С.Л.Киселев и соавт., Москва).

Все шире используют культивируемые клетки из постнатальных органов и тканей человека для получения плюрипотентных стволовых клеток. Разработка биомедицинских клеточных технологий обуславливает необходимость тестирования культур ЭСК на наличие инфекционных агентов для обеспечения безопасности при работе с ними, что требует разработки соответствующей нормативной базы. В соответствии с законами РФ: “Об охране здоровья населения Российской Федерации”, “О трансплантации органов и тканей человека”, “О развитии клеточных технологий в Российской Федерации”, “Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов, вводимых людям” составлен список инфекционных агентов, подлежащих обязательному тестированию на культурах фибробластов кожи и крови из пуповины человека после нормальных родов, а также в культурах клеток стромы костного мозга человека. В этих культурах необходимо проводить ПЦР-анализ для выявления провирусной ДНК и РНК ВИЧ-1, ВИЧ-2, РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, ДНК вирусов простого герпеса 1–2 типов, ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса Эпштейна-Барр, ДНК микоплазмы и ДНК токсоплазмы (В.В. Бурунова и соавт., Москва).

На симпозиуме активно обсуждались также биологические особенности нейральных стволовых клеток (НСК) в культуре ткани, в частности, их дифференцировка в составе нейросфер, которые используют для анализа клеточных фенотипов и генетических маркеров, генной инженерии и трансплантации в ЦНС (М.А. Александрова и соавт., Москва). Показано, что клетки, выделенные из закладки неокортекса плода человека в возрасте 9,5 нед, в условиях культивирования в бессывороточной среде в присутствии факторов роста формируют нейросферы диаметром от 50 до 200 мкм, которые при цитофлуорометрическом анализе маркеров дифференцировки (виментина, бета-III-тубулина, ГКФБ, NeuN) обнаруживают гетерогенный клеточный состав, меняющийся в процессе культивирования. С увеличением размеров нейросфер наблюдают тенденцию к уменьшению количества пролиферирующих нестин-положительных нейроклеток и дифференцировку прогениторных клеток, причем нейрональная дифференцировка опережает глиальную. Установлено, что нейросферы являются гетерогенной клеточной микросистемой, в которой рекапитулируется программа дифференцировки, сходная с таковой в норме. При этом в таких условиях культивирования НСК

не способны к длительному самоподдержанию и мультипотентности, а дифференцированные клетки дегенерируют в сроки до 1 мес.

При оценке энергетического потенциала нейроклеток в составе культивируемых нейросфер, различающихся по величине, установлена гетерогенность их митохондриального потенциала (Е.Ю. Плотникова и соавт., Москва). Обнаружено, что истинные стволовые клетки обладают высоким потенциалом, а их количество уменьшается по мере роста нейросфер, что может быть следствием начала дифференцировки части нейроклеток в более зрелые нейроклетки.

З.Б. Квачева и соавторы (Минск) исследовали различные условия культивирования стволовых/прогениторных клеток (СПК), выделенных из биоптатов коры большого мозга оперированных пациентов в возрасте от 25 до 30 лет. Наилучшая генерация нейросфер и наращивание в них клеток отмечены при культивировании СПК в составе двух сред (ДМЕМ + F/10) с добавлением ростовых факторов (FGF-б и hEGF) и гепарина. При фенотипировании нейроклеток в монослое с использованием флуоресцирующих антител обнаружена гетерогенность клеточного состава, включающего нестин-положительные (стволовые) клетки, MAP-2-положительные (предшественники нейронов), клетки с маркером 04 (незрелые олигодендроциты), а также ГФКБ-положительные клетки (астроциты). В работе Е.В. Мироновой и соавторов (С-Петербург) представлены результаты методической отработки получения первичной культуры нейронов из коры головного мозга эмбрионов крыс пренатального возраста. Важно подчеркнуть, что во всех исследованиях для комплексной визуализации внутриклеточных маркеров в нейроклетках широко использовали метод лазерной сканирующей конфокальной микроскопии клеток, маркированных флуоресцентными метками, ассоциированными со специфическими антителами, с последующей трехмерной реконструкцией изображения.

В ряде сообщений рассмотрены молекулярные механизмы генеза некоторых нейродегенеративных заболеваний ЦНС и методические подходы к их коррекции в эксперименте. Механизм возникновения хореи Геттингтона обусловлен мутацией элонгации триплета, кодирующего глутамин в N-концевой части молекулы хантингтина, что способствует накоплению в нейронах мутантного белка и возникновению апоптоза. На модели линии клеток из нейробластомы SK-N-SH, содержащих ген белка теплового шока (БТШ70), установлено его протекторное действие, предотвращающее или замедляющее процесс формирования нерастворимых внут-

ринейрональных агрегатов (М.В. Ипполитова и соавт., С-Петербург).

Во многих докладах представлены результаты экспериментальных и клинических исследований по разработке оптимальных режимов практического использования клеток различного генеза для заместительной клеточной терапии при различных заболеваниях. С этой целью в предварительных экспериментах изучены пролиферация и специфическая дифференцировка кардиомиоцитов и сателлитных мышечных клеток крысы в культуре путем количественной оценки концентрации ионов внутриклеточного Ca^{2+} в ответ на воздействие ряда агонистов рецепторов наружной мембранны и саркоплазматического ретикулума: ацетилхолина, KCl, кофеина, мезатона, АТФ (Г.Б. Белостоцкая и соавт., С-Петербург; И.В. Захаров и соавт., С-Петербург). Исследованы пролиферация, жизнеспособность и фенотип культивируемых мезенхимальных предшественников при гипоксии (Л.В. Буравкина и соавт., Москва). Установлен полный восстановительный эффект ишемизированного миокарда после интрамиокардиальной аутотрансплантации животным (кролям) мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (ММСК) и ядросодержащей фракции костного мозга (ЯСК) (Н.В. Цупкина и соавт., С-Петербург). Предполагают, что трансплантированные ММСК влияют в основном на процесс неоангиогенеза за счет их дифференцировки в сосудистые структуры и выработки антиогенных факторов, а ЯСК — за счет секреции ростовых факторов.

В отношении использования СК у взрослых лиц наиболее подробно разработаны методы клеточной терапии при повреждении кожи. Культивированные базальные кератиноциты и дермальные фибробласты успешно применяют в клиниках и специализированных центрах России для восстановления дефектов кожи при ожогах (М.И. Блинова и соавт., С-Петербург, А.В. Васильев и соавт., Москва). Новым биотехнологическим методом восстановления кожи после термических ожогов является трансплантация эквивалента дермы из эпителия и фибробластов, выращенных в культуре на специальной подложке (М.И. Блинова и соавт., С-Петербург).

Установлена эффективность лечения субдермальных ожогов у 53 пострадавших путем раннего применения (в 1–2-е сутки после ожоговой травмы) биологической повязки на основе живых аллогенных фибробластов. Это способствовало полноценному беззубцовому восстановлению послойной эпителизации ожоговых ран на 5–7-е сутки, что подтверждено данными морфологических исследований (В.С. Бочарова и соавт., Москва). Показано, что клиническая

эффективность аллогенной трансплантации кератиноцитов, фибробластов и мезенхимальных клеток костного мозга сопоставима и способствует неспецифической стимуляции регенерации эпителия путем выделения в раневую среду пересаженными клетками факторов роста и молекул межклеточного матрикса. При этом состояние ожоговых ран и прогнозирование их течения контролируется активностью в раневом экссудате матриксных металлопротеиназ, участвующих в заживлении и эпителизации раневой поверхности (И.В. Воронкина и соавт., С-Петербург).

Большой интерес вызвал новый метод комбинированной трансплантации органных и клеточных культур эндокринных желез, разработанный в эксперименте для клеточной терапии различных видов эндокринопатии (И.С. Турчин и соавт., Киев). Реципиенту вводят "основной" и "вспомогательный" ксенотрансплантаты, при этом вспомогательный выполняет роль иммуно-депрессанта. Установлено, что трансплантация животным, у которых смоделировали эндокринопатию, органного трансплантата одной железы, предварительно культивированного с эндокринными клетками другой железы, оказывает более выраженный лечебный эффект, чем трансплантация клеток только одной железы, что подтверждено данными морфологических и клинических исследований.

Модель культивируемых клеток использована также для поиска путей преодоления химиорезистентности клеток карциномы горла человека путем комбинированного воздействия на культуры нескольких химиопрепараторов в сочетании с витаминными комплексами (М.Е. Соловьева и соавт., Пущино). Рассмотрены возможные механизмы этого феномена.

На культурах двух линий опухолей печени исследована степень активации транскрипционных факторов после инкубации клеток с бензипреном (Н.А. Соломатина и соавт., Москва). Предполагают, что этот процесс реализуется через образование активного метаболита бензипрена или взаимодействие с Ah-рецептором.

Изучена также экспрессия белков, принимающих участие в апоптозе, в опухолевых клетках (гепатомы и саркомы мышей) и спленоцитах при их совместном культивировании, что позволило выявить способы взаимодействия клеток опу-

холи и клеток иммунной системы (Л.Б. Гинкул, И.Н. Швембергер, С-Петербург).

Большой интерес вызвали сообщения о радиационно-индукционном эффекте микропучкового облучения культивируемых клеток, тканевых эксплантов, а также искусственных тканевых моделей кожи малыми и сверхмалыми дозами ионизирующей радиации (О.В. Беляков, Хельсинки, Финляндия). Впервые установлен феномен повреждения необлученных клеток вокруг облученных, обозначенный как немишенный радиационно-индукционный коммунальный эффект и рассматриваемый как механизм тканевой защиты от последствий облучения. Изучено влияние 26S-протеасом ядра и цитоплазмы на индукцию коммунального эффекта в клетках эпидермоидной саркомы А431 после рентгеновского облучения (А.Г. Миттенберг и соавт., С-Петербург, Хельсинки, Финляндия).

Следует отметить высокий методический уровень представленных на симпозиум исследований. Их высокая результативность в большой мере обеспечивается широким сотрудничеством биологов и цитологов с учеными различных специальностей технического профиля, что существенно оптимизирует методическую базу и оснащенность экспериментов современной аппаратурой. Важно отметить также, что более половины исследований по биологии культивируемых клеток выполнены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по программе Президиума РАН "Молекулярная и клеточная биология".

Работы Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины продемонстрированы в 2 презентациях: 1) пролиферативные и дифференцировочные свойства культивированных нейроклеток обонятельной луковицы человека в динамике длительного наблюдения (В.М. Семенова и соавт.); 2) исследование моделирующего действия аллогенных эмбриональных нейроклеток на клетки опухоли головного мозга человека *in vitro* (Л.Д. Любич, Н.И. Лисяный).

В обсуждении докладов и на общем совещании Российской Ассоциации специалистов по клеточным культурам высказано единодушное мнение о высокой научно-практической значимости проведенного симпозиума.

Ювілеї

Анатолію Івановичу Ткачу — 70



Вельмишановний Анатоліє Іванович!

Колектив Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України щиро вітає Вас з знаменною датою — 70-річчям з дня народження.

У 1960 році, закінчивши Вінницький медичний інститут, Ви направлені на роботу лікарем-хіурогом, а потім працюєте головним лікарем Успенської лікарні Луганської області.

З 1963 року Ви своє життя присвятили нейрохірургії, працюючи в Інституті нейрохірургії: спецординатором, лікарем-нейрохірургом, завідувачем поліклінічного відділення, старшим науковим співробітником, а потім головним лікарем.

З 1973 р. по 1976 р. Ви перебували в закордонному відрядженні у Тунісі, де очолювали нейрохірургічне відділення.

Багаторічна плідна наукова діяльність знайшла втілення в успішному виконанні в 1972 році кандидатської дисертації “Повторные оперативные вмешательства при дискогенных пояснично-крестцовых радикулитах и компрессиях конского хвоста”.

Ви автор багатьох наукових робіт, ряду винаходів та раціоналізаторських пропозицій, присвячених актуальним питанням захворювання і травми хребта та спинного мозку.

За активну громадську та виробничу діяльність Вас, дорогий Ювіляре, відзначено багатьма подяками, грамотами та преміями адміністрації Інституту, Міністерства охорони здоров'я України, АМН України, медаллю „За доблестный труд”, „Отличный административный работник”, „Отличник здравоохранения”, Орденом „Знак Почета”. В 1987 році Вам присвоєно почесне звання Заслуженого лікаря України.

Ви проявили себе як здібний організатор нейрохірургічної служби України. В кожному нейрохірургічному відділенні нашої країни та далеко за її межами з великою повагою і шаною ставляться до Вас і вдячні за Вашу доброту, людяність, відкритість і доступність.

Вам притаманні чудові властивості — наполегливість у вирішенні важомих питань діяльності Інституту, величезна вимогливість до себе і оточуючих, відповідальність, доброта і повага до співробітників та хворих, духовна щедрість, чуйність і співпереживання, вміння втілювати свої задуми в життя.

Вважаємо Вас, дорогий Анатоліє Івановичу, взірцем високої людської порядності, прикладом багатогранності інтересів і захоплень у повсякденному житті та на роботі.

Ми щиро вітаємо Вас з славним Ювілеєм, який Ви зустрічаєте в розквіті творчих і духовних сил, повним новими ідеями і замислами.

Бажаємо Вам активного творчого довголіття, міцного здоров'я на довгі роки, щастя і добра, душевної рівноваги і комфорту, родинного тепла, добробыту, нових звершень та здобрітків на благо здоров'я людини та подальшого розвитку України.

До 70-річчя від дня народження Анатолія Антоновича Бугрея

17 грудня 2006 року виповнилося 70 років від дня народження та 46 років трудової діяльності Анатолія Антоновича Бугрея — організатора нейрохірургічної служби Чернігівської області.

А.А. Бугрей народився в містечку Помічна, Кіровоградської області у родині робітників. 1960 року закінчив лікувальний факультет Одеського медичного інституту. Як один з кращих учнів направлений головним лікарем в Гур'ївську дільничну лікарню, де працював з 1960 по 1962 рік. Але кипуча енергія молодого лікаря, бажання реалізувати себе як хірурга і жага самовдосконалення змусили Анатолія Антоновича піти у 1962 р. працювати простим ординатором нейрохірургічного відділення Кіровоградської обласної лікарні. Проте, палке прагнення до знань, бажання займатись науковою діяльністю привели А.А.Бугрея до Київського Інституту нейрохірургії, де в той час працювали О.І.Арутюнов, А.П.Ромоданов, Г.О.Педаченко. Перебуваючи на навчанні в Інституті нейрохірургії, молодий нейрохірург зарекомендував себе як людина творча і цілеспрямована. Це помітили і вирішили спрямувати діяльність лікаря і направили його в 1969 р. організовувати нейрохірургічну службу Чернігівської області. Анатолій Антонович і дотепер працює ординатором нейрохірургічного відділення Чернігівської обласної лікарні, а до 2001 р. він займав посаду завідуючого цим відділенням (протягом 32 років) і був Головним позаштатним нейрохірургом Чернігівського облздраву.

Професійне становлення А.А. Бугрея як лікаря, нейрохірурга, науковця відбулося на Кіровоградщині, де він працював з таким відомим нейрохірургом, як Г.Д. Назаров. Анатолій Антонович набув великого клінічного досвіду, що відіграво важливу роль у становленні його як нейрохірурга. В 1973 р. А.А. Бугрей успішно захищає кандидатську дисертацію "Первинні саркоми хребтового каналу". Наукова та практична діяльність є найважливішими напрямками багатогранної діяльності Анатолія Антоновича.

Роботу в Чернігівській обласній лікарні А.А.Бугрей розпочав з створення нейрохірургічного відділення на 35 ліжок, в 1970 році воно



розширило до 50. Першочерговим і основним завданням А.А.Бугрея вважає організацію нейрохірургічної допомоги населенню області. Анатолій Антонович докладає багато зусиль для підготовки нейрохірургів. Ціла плеяда лікарів, які працюють в Чернігівській обласній лікарні, Інституті нейрохірургії та за межами України, вдячні своєму Вчителю за надані знання, досвід. Ним створена мережа "опорних пунктів" на базі районних лікарень, де жителям віддалених районів області надають допомогу підготовлені нейротравматологи. Основні напрямки практичної роботи А.А.Бугрея пов'язані з травматичним ураженням нервової системи, нейроонкологією.

В 1978 році на базі нейрохірургічного відділення Чернігівської обласної лікарні відкритий нейротравматологічний центр з ініціативи самого Анатолія Антоновича. Для ефективної роботи цього центру відпрацьований механізм взаємодії різних медичних служб (хірургічної, анестезіологічно-реанімаційної, лабораторної, рентгенологічної), вивчені та вдосконалені організація, діагностика, нейрохірургічне лікування травматичного пошкодження нервової системи. У багаторічному творчому доробку ювіляра 32 наукових публікації.

Цю визначну дату Анатолій Антонович зустрічає у розквіті творчих сил, сповнений енергії, оптимізму, нових ідей щодо розвитку нейрохірургічної служби Чернігівщини, вдосконалення вітчизняної медичної галузі.

Українська Асоціація Нейрохірургів і Редколегія "Українського нейрохірургічного журналу" приєднуються до учнів та колег Анатолія Антоновича Бугрея і щиро вітають ювіляра, бажають йому міцного здоров'я та творчих успіхів.

Вартану Артемьевичу Гюлямерьянцу — 70

20 декабря 2006 г. исполнилось 70 лет Вартану Артемьевичу Гюлямерьянцу, выпускнику Донецкого медицинского института, кандидату мед. наук, заведующему 2-м нейрохирургическим отделением Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

В 1955 г. Вартан Артемьевич заканчивает среднюю школу №9 в Донецке. В том же году поступает в Донецкий медицинский институт, по окончании которого в 1961 г. работает заведующим станции переливания крови в г. Зугрес Донецкой обл. В 1964 г. он возглавляет отделение травматологии в г. Харцызск Донецкой обл., но вскоре переходит работать врачом-нейрохирургом в Донецкую областную клиническую больницу им. Калинина и через 6 лет (в 1973 г.) возглавляет это отделение.

В 1974 г. В.А.Гюлямерьянц защищает кандидатскую диссертацию и в 1976 г. переходит на кафедру нейрохирургии Донецкого медицинского института, где продолжает научную и педагогическую деятельность вначале ассистентом (с 1976 по 1986 г.), затем доцентом (с 1986 по 1998 г.).

В 1998 г. Вартан Артемьевич оставляет работу в Донецком государственном медицинском университете, посвятив свою профессиональную деятельность лечебной работе и занимая должность заведующего нейрохирургическим отде-



лением №2 Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

Основные направления научной деятельности В.А.Гюлямерьянца — травма позвоночника и спинного мозга, черепно-мозговая травма, онкология.

В 2006 г. Вартану Артемьевичу Гюлямерьянцу присвоено звание Заслуженного врача Украины.

Сотрудники нейрохирургического отделения №2 ДОКТМО, редакция "Українського нейрохірургічного журналу", Українська Асоціація нейрохірургів, колеги и друзья поздравляют Вас, уважаемый Вартан Артемьевич, с юбилеем! Примите наши наилучшие пожелания активного творческого и жизненного долголетия, счастья, здоровья, реализации планов и задумок.



**Українська Асоціація Нейрохірургів,
Редакція "Українського нейрохірургічного журналу" поздоровляє:**

**з нагоди 70-річчя
Михайла Омеляновича Цимбала**
(Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України, м.Київ)

**з нагоди 60-річчя
Миколу Віталійовича Плавського**
(Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України, м.Київ)

Віталія Андрійовича Боровика
(Міська клінічна лікарня №5, м. Севастополь)

**з нагоди 50-річчя
Віктора Павловича Нікітчина**
(Київська обласна клінічна лікарня)

Ірину Володимиривну Цинкуш-Рязанцеву
(Запорізький Центр екстремальної медицини та швидкої медичної допомоги)

Ігора Олексійовича Рогачова
(Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м.Харків)

**Широ зичимо ювілярам міцного здоров'я, щастя, родинного тепла,
нових наукових досягнень, довголітньої плідної праці.**

Некрологи



Пам'яті Ади Павлівни Черченко

19 вересня 2006 р. на 68-му році раптово пішла з життя Ада Павлівна Черченко — науковець-нейроелектрофізіолог вищої кваліфікації, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, завідувач лабораторії експериментальної нейрохіургії Інституту нейрохіургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, талановита, прекрасна людина.

Черченко Ада (Аріада) Павлівна народилася 29 жовтня 1938 р. в м. Києві у сім'ї службовців. Під час Великої Вітчизняної війни разом з батьками була евакуйована до Північного Казахстану. У 1944 р. сім'я повернулась у післявоєнний Київ, і Ада Павлівна поступила в середню школу №145, яку закінчила у 1956 р. з золотою медаллю. Того ж року А.П. Черченко поступила у Вінницький медичний інститут, а через рік переведена у Київський медичний інститут ім. акад. О.О. Богомольця на лікувальний факультет, який закінчила у 1962 р. Спочатку А.П. Черченко працювала лікарем-терапевтом у Ново-Петрівській дільничній лікарні Києво-Святошинського району, а з 1964 р. — старшим лаборантом відділу неврології та нейрофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР. У 1967 р. А.П. Черченко була зарахована до очної аспірантури при кафедрі фізіології людини та тварин Київського університету ім. Т.Г.Шевченка.

З 1971 р. А.П. Черченко почала працювати у Київському НДІ нейрохіургії МОЗ УРСР, спочатку лікарем, а з 1973 р. — молодшим науковим співробітником лабораторії експериментальної нейрохіургії, яку на той час очолював професор Т.М. Сергієнко.

У 1983 р. А.П. Черченко захистила кандидатську дисертацію “Роль медіаторних систем базо-латеральної зони мигдалевидного комплексу та середнього гіпоталамуса у формуванні скроневого епілептичного вогнища”. З 1988 р. А.П. Черченко працювала старшим науковим співробітником лабораторії експериментальної нейрохіургії, з 1991 р. — провідним науковим співробітником, у 1993 р. — очолила лабораторію і працювала на цій посаді майже 13 років. За цей час А.П. Черченко була отримана експериментальна модель амігдалярного карбахолінового епілептичного вогнища, проведені численні дослідження методів локальної хімічної стимуляції структур мозку біологічно активними речовинами медіаторної дії (1982 р.). В цей же час в лабораторії була створена експериментальна модель епілепсії з застосуванням модифікованого методу підкоркової калієвої депресії, а також модель хронічної епілепсії фармакологічного бемегридового кіндлінгу. З другої половини 90-х років в лабораторії були започатковані дослідження ролі глії у пластичних процесах в ЦНС з метою визначення можливостей застосування гліальнозбагачених фракцій різних структур мозку, а дещо пізніше — і ембріональних нейрональних клітин-прекурсорів як імплантаційного матеріалу у реконструктивній нейрохіургії. Ці дослідження були проведені А.П. Чеченко та колективом її лабораторії у співпраці з різними лабораторіями та відділами Інституту. Отримані дані з питань епілептогенезу висвітлені в доповідях на міжнародних конференціях і симпозіумах, з'їздах і конференціях товариств фізіологів, патофізіологів і неврологів, на конференціях Протиепілептичної Ліги (1989–2006 рр.).

Після аварії на ЧАЕС в Інституті були започатковані всебічні клінічні та експериментальні дослідження впливу іонізуючої радіації на ЦНС, в яких Ада Павлівна брала безпосередню участь разом з співробітниками лабораторії. Під її керівництвом були досліджені функціональні зміни ЦНС в експериментальних тварин при зовнішньому та внутрішньому опроміненні малими дозами радіонуклідів, виявлені особливості радіочутливості тварин до радіонуклідів, встановлені зміни у потомства опромінених тварин.

Дипломом президії АМН України (1999) були відзначені експериментальні дослідження ролі залізовмісних сполук у патогенезі вогнищевого ураження головного мозку, проведених під керівництвом А.П.Чеченко у співпраці з співробітниками Інституту прикладних проблем біофізики НАН України.

Науковий доробок Ади Павлівни Чеченко представлений великою кількістю статей, розділів у монографіях, участю у конференціях, з'їздах та конгресах, як вітчизняних, так і міжнародних. А.П. Чеченко працювала над докторською дисертацією та готовала до захисту кандидатських дисертацій співробітників лабораторії. Цю працю обірвала тяжка, смертельна хвороба. Ада Павлівна до останніх днів працювала над планами майбутніх досліджень, експериментальних розробок, нових моделей, які пояснювали б складні механізми функції ЦНС.

Світла пам'ять про Аду Павлівну Черченко завжди житиме у серцях її співробітників, учнів та колег-науковців.



Памяти Татьяны Петровны Верхоглядовой

7 октября 2006 г. на 82-м году ушла из жизни Татьяна Петровна Верхоглядова — старейший сотрудник Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, нейропатоморфолог высочайшей квалификации, прекрасный человек.

Татьяна Петровна Верхоглядова родилась в Киеве 17 июня 1925 г. в семье врачей. В 1953 г. закончила Киевский медицинский институт, специализировалась по патологической анатомии под руководством проф. Е.И.Чайки.

В октябре 1953 г. Т.П. Верхоглядова была зачислена в аспирантуру по специальности “патологическая анатомия” при отделе нейропатоморфологии Института нейрохирургии. В аспирантуре, успешно овладев методами нейропатоморфологии, под руководством проф. Б.С. Хоминского, Татьяна Петровна выполнила кандидатскую диссертацию “Патоморфология эпендимом”, которую успешно защитила в 1957 г. С того времени вся жизнь и деятельность Татьяны Петровны неразрывно связаны с Институтом нейрохирургии, в котором она проработала почти 50 лет, пройдя большой путь от младшего научного сотрудника до ведущего специалиста, профессора.

Неоценимой заслугой Т.П. Верхоглядовой явилось создание лаборатории культивирования тканей, которая на многие годы определила экспериментально-морфологическое направление исследований в области гистиобиологии опухолей мозга. В 1970 г. Т.П. Верхоглядова блестяще защитила докторскую диссертацию “Макроглиальные опухоли головного мозга (патоморфология, гистохимия, культура ткани)”.

С 1976 по 1983 г. Татьяна Петровна была научным руководителем отдела нейропатоморфологии. В 1977 г. ей присвоено звание профессора по специальности “патологическая анатомия”. До 2003 г. профессор Т.П. Верхоглядова являлась ведущим научным сотрудником лаборатории культивирования тканей.

На всех этапах научной деятельности Т.П. Верхоглядова разрабатывала самые актуальные проблемы нейропатоморфологии. Результаты ее многочисленных исследований отражены более чем в 140 публикациях, 4 монографиях, были неоднократно представлены на съездах нейрохирургов бывшего Советского Союза и Украины.

Своими знаниями и богатым диагностическим опытом Татьяна Петровна щедро делилась со своими многочисленными учениками. Под ее руководством защищены 5 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Благодаря высокому профессионализму, преданности науке, исследовательскому таланту, весомым научным достижениям Татьяна Петровна пользовалась неизменным авторитетом и уважением как среди сотрудников, так у медицинской общественности. На протяжении многих лет Т.П. Верхоглядова принимала участие в работе двух специализированных советов по защите диссертаций, была консультантом-нейропатоморфологом в судебно-экспертной комиссии по черепно-мозговой травме. Многие годы Татьяна Петровна читала курсы лекций по нейропатоморфологии курсантам КМАПО.

Большой вклад Т.П. Верхоглядовой в развитие науки был неоднократно отмечен администрацией Института и грамотами Министерства здравоохранения Украины.

Душевная щедрость, благожелательность, оптимизм Татьяны Петровны всегда вызывали неизменную симпатию и любовь коллег и многочисленных учеников.

Светлая память о профессоре Татьяне Петровне Верхоглядовой, большом ученом и прекрасном человеке навсегда останется в наших сердцах.

Умови публікації в “Українському нейрохіургічному журналі”

1. Статті публікуються українською, російською або англійською мовами.
2. Авторський оригінал складається з двох примірників:
 - тексту (стаття — до 9 с., огляд, проблемна стаття — до 12 с., коротка інформація — до 3 с.) (Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів);
 - таблиць (не більше 6), рисунків (не більше 6), графіків (не більше 3), схем (не більше 3), фотографій (не більше 6) з додаванням електронних копій окремими файлами (див. нижче); загальна кількість ілюстративного матеріалу не повинна сягати 10 одиниць. Ілюстрації та підписи до них подаються на окремих аркушах в кінці статті;
 - списку літератури. Загальна кількість посилань не повинна перевищувати 50 — для огляду літератури і 20 — для оригінальної статті, при цьому 50 % з них повинні бути менш ніж 5-річної давності;
 - резюме (українською, російською та англійською мовами), яке повинне містити називу статті, прізвища та ініціали авторів, найменування установи, де працюють автори, та текст обсягом, що не перевищує 0,5 с.
3. Стандартна стаття складається з таких частин: вступ, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки.
4. На 1-й сторінці тексту зазначають: 1) шифр УДК; 2) називу статті; 3) прізвища та ініціали авторів; 4) установу, де працюють автори, місто, країну; 5) ключові слова — від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті.
- На останній сторінці тексту: 1) власноручні підписи всіх авторів; 2) печатка та підпис відповідальної особи установи, від якої подається матеріал; 3) прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий та домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися.
5. Текст друкується шрифтом висотою не менше 2 мм на білому папері через 2 інтервали на одному боці аркуша формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків — по 20 мм.
6. У зв'язку з застосуванням комп'ютерної технології під час підготовки журналу матеріали приймаються на будь-яких електронних носіях (дискети, CD та ін.), набрані в редакторі Word for Windows (будь-якої версії) гарнітурою “Times New Roman”, 12 пунктів, без табуляторів. У тексті та заголовках не повинно бути слів, набраних великими літерами.
- Таблиці мають бути виконані гарнітурою “Times New Roman”, 10 пунктів, без службових символів. Публікації, що містять таблиці, виконані за допомогою табулятора, розглядатися не будуть.
7. Електронні копії малюнків, фотографій та схем приймаються у форматі TIFF (не менше ніж 300 dpi), окрім від тексту.
8. Всі величини слід наводити в одиницях СІ, терміни — відповідно до Міжнародної анатомічної номенклатури, назви хвороб — за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10).
- Спеціальні символи (наприклад, α, β і т.ін.) відображаються червоним кольором з обов'язковою позначкою на полях.
9. Список літератури оформляється на окремих сторінках. Джерела подаються в алфавітному порядку. Посилання в тексті зазначаються цифрами в квадратних дужках (наприклад: [7]). Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, назва видавництва, рік, кількість сторінок (наприклад: 7. Бродський Ю.С., Вербова Л.Н. Субдуральны гематомы у детей грудного возраста. —К.: Здоров'я, 1990. —144 с.); для статей у журналах та збірниках — прізвища, ініціали авторів, повна називу статті, стандартно скорочена називу журналу або називу збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 3. Каракан В.Б. Оперативная эндоскопия в нейрохирургии //Эндоск. хірургія. — 1996. — №1. — С. 24–32.)
10. Автори несуть відповідальність за наукове та літературне редактування поданого матеріалу, цитат та посилань, але редакція залишає за собою право на власне редактування статті чи відмову авторові в публікації, якщо поданий матеріал не відповідає за форму або змістом зазначенним вимогам.
11. Матеріали, що не відповідають наведеним стандартам публікацій в “Українському нейрохіургічному журналі”, не розглядаються і не повертаються.
12. Дискети, рукописи, малюнки, фотографії та інші матеріали, надіслані в редакцію, не повертаються.