



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

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

Український неврологічний журнал

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

**ННУ-7-нейроінфекція:
діагностика та лікування**

**Регіональна поширеність
міастенії в Україні**

**Творчість і хвороба
Фредерика Шопена**



www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

№ 4 // 2019

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

Прогресуюча слабкість
проксимальних м'язів

Незначне підвищення
креатинфосфокінази (КФК)

Дихальна недостатність

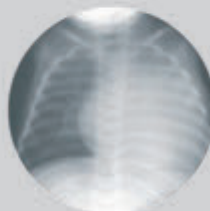


ЯКИЙ ДІАГНОЗ ПОСТАВИТЕ ВИ?

Див. попередню сторінку



Симптомо-комплекс «в'ялої дитини»



Кардіомегалія (у дітей до 1 року життя)



Симптом Говерса



Прогресуюча слабкість проксимальних м'язів



Крилоподібні лопатки



Респіраторні розлади



Використання інвалідного візка та апарату ВІ-РАР

ЦЕ МОЖЕ БУТИ ХВОРОБА ПОМПЕ

Єдине нервово-м'язове захворювання, для якого існує лікування в Україні

ДОПОМОЖІТЬ ПАЦІЄНТУ ВЧАСНО ПОЧАТИ ЛІКУВАННЯ — ДІАГНОСТУЙТЕ ХВОРОБУ ПОМПЕ

ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ПОМПЕ

ЯКЩО У ВАШОГО ПАЦІЄНТА Є ОДИН, АБО ДЕКІЛЬКА СИМПТОМІВ, ПОЧНІТЬ ЗІ ШВИДКОГО ТА ДОСТОВІРНОГО АНАЛІЗУ ЗА МЕТОДОМ СУХОЇ ПЛЯМИ КРОВІ (DBS):

- ▶ ШВИДКО
- ▶ ЛЕГКО
- ▶ БЕЗКОШТОВНО ДЛЯ ПАЦІЄНТА

З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:
 Ярослав Загоруй, тел. (050) 358-42-14*;
 Людмила Будовська, тел. (050) 831-80-05*

Ферментний аналіз проводиться у лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ» (Київ) або Hamburg University Medical Center (Німеччина).

Відданість проблемі пацієнтів із хворобою Помпе

Протягом 30 років Sanofi Genzyme розвиває та забезпечує програми та послуги для пацієнтів, які страждають на рідкісні дегенеративні захворювання. Акцентуючи увагу на рідкісних захворюваннях і розсіяному склерозі, ми присвятили себе покращенню життя пацієнтів та їхніх сімей.

* Вартість дзвінків згідно з тарифами Вашого оператора зв'язку.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».
 Адреса: вул. Жиллянська, 48-50А, м. Київ 01033.
 Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01.

SANOFI GENZYME 

sanofigenzyme.com
 pompe-disease.com.ua

GZEA.PD.17.08.0399a

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

Український неврологічний журнал

№ 4 (53)
2019

Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання

Ukrainian neurological journal
Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
Додаток № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах
Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory,
Journal Factor, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, PИНЦ

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова»,
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2019

Український неврологічний журнал

Головний редактор

В. С. МЕЛЬНИК

Голова редакційної ради

Л. І. СОКОЛОВА

Редакційна рада

В. П. Лисенюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

В. В. Кузнєцов (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

С. П. Московко (Вінниця)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Нєгрич (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

І. М. Карабань (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Відповідальний секретар

К. В. Антоненко

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ
імені О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 4ВР від 29.11.2019 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 5.08.2014 р.

Дизайн та верстка

В. С. Мамчич

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова,
19а, оф. 3

Телефони редакції

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

Е-mail: vitapol3@gmail.com,

vitapol@i.com.ua

Друк

ТОВ «Друкарня „Рута“

м. Кам'янець-Подільський,
вул. Пархоменка, 1

(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Ум. друк. арк. 8,37

Замовлення № 0419N

Наклад – 1000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір офсетний, безкислотний ☺

Друк офсетний

Підписано до друку 29.11.2019 р.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

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

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2019 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2019

Передплатний індекс 96474

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

ОГЛЯДИ

5 Клініка, діагностика та лікування HHV-7-нейроінфекції

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Clinic, diagnosis and treatment of HHV-7 neuroinfection
D. V. MALTSEV

15 Хвороба Фара. Огляд літератури та власне клінічне спостереження

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО, С. В. ДЕРКАЧ, С. Р. ПЕЛЕШОК

Fahr's disease. Literature review and clinical case observation
L. V. PANTELEIENKO, S. V. DERKACH, S. R. PELESHOK

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

21 Статеві-вікові особливості поширеності міастенії в окремих регіонах України

О. І. КАЛЬБУС

Sexual and age-related features of the prevalence of myasthenia gravis in certain regions of Ukraine
O. I. KALBUS

29 Електронейромиографічні показники та особливості стоматологічного статусу у дітей з дитячим церебральним паралічем

Х. В. ПРИЙМАК, І. А. ЗОРІЙ, Н. В. БІДЕНКО

Electroneuromyographic indicators and features of dental status in children with pediatric cerebral palsy
Kh. V. PRYIMAK, I. A. ZORIY, N. V. BIDENKO

35 Діагностика серозних менінгітів у дітей

Т. В. ПОКРОВСЬКА, В. В. ГНАТЮК

Diagnosis of aseptic meningitis in children
T. V. POKROVSKA, V. V. HNATYUK

40 Діагностика та хірургічне лікування хворих із фіксованим спинним мозком у дорослому віці

Є. І. СЛИНЬКО, А. В. СПІРІДОНОВ, О. М. ХОНДА

Diagnosis and surgical treatment of patients with tethered cord syndrome in adulthood
Ye. I. SLYNKO, A. V. SPIRIDONOV, O. M. KHONDA

47 Особенности электрофизиологического мониторинга у больных с дискогенными острыми пояснично-крестцовыми радикулопатиями

Л. А. ДЗЯК, А. А. ШУЛЬГА, А. Н. ШУЛЬГА

Features of electrophysiological monitoring in patients with discogenic acute lumbosacral radiculopathies

L. A. DZYAK, O. O. SHULGA, O. M. SHULGA

55 Особливості клінічних виявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеня тяжкості захворювання

Н. В. ДОМРЕС, Л. І. СОКОЛОВА

Features of clinical manifestations of spasticity in patients with multiple sclerosis, depending on the type of course, duration and severity of the disease

N. V. DOMRES, L. I. SOKOLOVA

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

60 Глюкокортикоїди у лікуванні хворих із туберкульозним менінгітом — два боки однієї медалі (сучасні тенденції, клінічний випадок)

І. М. ПОЯСНИК

Glucocorticoids in the treatment of patients with tuberculous meningitis — two sides of one medal (current trends, clinical case)

I. M. POIASNYK

НЕВРОЛОГІЯ І МИСТЕЦТВО

67 Spes phthisica: the case of Frederic Chopin

V. I. BEREZUTSKYY, M. S. BEREZUTSKA

Spes phthisica: клінічний випадок Фредеріка Шопена

V. I. БЕРЕЗУЦЬКИЙ, М. С. БЕРЕЗУЦЬКА

ДО УВАГИ АВТОРІВ

72 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Клініка, діагностика та лікування HHV-7-нейроінфекції

Вірус герпесу людини 7-го типу (human herpes virus type 7, HHV-7) — найчастіша знахідка при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) лейкоцитів крові у людей. Як свідчать результати останніх епідеміологічних досліджень, цей збудник нерідко є причиною нейроінфекційних уражень як в Україні, так і в інших країнах.

HHV-7 може спричинити такі самі форми нейроінфекції, як і HHV-6, однак частіше зумовлює серозний лімфоцитарний менингіт, стовбуровий та моно- або мультифокальний лейкоенцефаліт, рідше — ураження лімбічної ділянки головного мозку. Вірус відомий як збудник мієліту, менингоорадикуліту, енцефалорадикуломієліту. Серед уражень периферичної нервової системи описано неврит лицьового нерва і полірадикулоневропатію, яка нагадує синдром Гієна—Барре. HHV-7 залучений у патогенез скроневого медіанного склерозу, скроневої медіанної епілепсії, фебрильних судом та епілептичного статусу фебрильних судом. Фенотип синдрому хронічної втоми часто формується при реактивації HHV-7 із персистувального стану.

У діагностиці HHV-7-нейроінфекції провідну роль відіграє ПЛР ліквору. З огляду на ймовірність хибнонегативних результатів ПЛР ліквору, проводять також серологічні тести, зокрема вивчення авідності антивірусних анти-тіл та субкласового складу специфічних імуноглобулінів G. При синдромі хронічної втоми, асоційованому з HHV-7, діагностично значущою є ПЛР лейкоцитів крові, а не ліквору.

У лікуванні HHV-7-нейроінфекції застосовують противірусні хіміопрепарати із групи ациклічних аналогів гуанозину — ганцикловір, валіновий ефір ганцикловіру, фоскарнет або цидофовір, які слід поєднувати із лікуванням імунодефіцитної хвороби, котра спричинила реактивацію вірусу із персистувального стану внаслідок послаблення імунного нагляду.

Ключові слова: HHV-7, енцефаліт, мієліт, менингіт, діагностика, лікування.

Вірус герпесу людини 7-го типу (human herpes virus type 7, HHV-7) — найчастіша знахідка при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) лейкоцитів крові у людини. Як свідчать результати останніх епідеміологічних досліджень, цей збудник нерідко є причиною нейроінфекційних уражень як в Україні, так і в інших країнах. Однак лікарі недостатньо поінформовані щодо інфекції HHV-7, а деякі великі лабораторно-діагностичні центри не включили тести для виявлення цього вірусу в перелік досліджень. Тому вважаємо за потрібне навести інформацію щодо клінічних виявів, методів діагностики і лікування HHV-7-нейроінфекції із міжнародних електронних наукометричних баз даних

© Д. В. Мальцев, 2019

рецензованих медичних періодичних видань PubMed і Embase для поліпшення ідентифікації уражень нервової системи, спричинених HHV-7.

Етіологія

HHV-7 — опортуністичний лімфотропний β-герпесвірус, який належить до роду *Roseolovirus* родини *Herpesviridae*. Розмір віріона становить близько 170 нм. ДНК HHV-7 принаймні на 60% гомологічна такій HHV-6, що зумовлює подібність низки клініко-інструментальних симптомів інфекцій, спричинених цими близькоспорідненими вірусами. Загалом стратегія паразитування HHV-7 найбільше відповідає біологічній програмі HHV-6A, яка формує агресивнішу інфекцію, ніж HHV-6B. Показано, що HHV-7 може індукувати реактивацію

HHV-6 із латентного стану, тобто діє як трансактивуючий агент щодо цього вірусу [19], що зумовлює високу частоту мікст-інфекцій.

Епідеміологія

HHV-7 спричиняє антропонозну інфекцію. Основним механізмом передачі вірусу є орооральний, а не аерозольний. Убіквітарно поширений. Цим вірусом інфіковано близько 95 % популяції людей. Більшість заражаються до досягнення шестирічного віку. Первинна інфекція здебільшого безсимптомна, рідше має перебіг у вигляді раптової екзантеми. Найуразливішими до раптової екзантеми є діти віком від 2 до 5 років. К. L. Schwartz та співавт. показали, що відтерміновані епізоди первинної інфекції HHV-7 (пізніше 6-річного віку) асоційовані з підвищеним ризиком розвитку HHV-7-індукованих нейроінфекційних уражень у подальшому [50].

Імуноскомпрометовані особи є групою ризику розвитку тяжких, загрозливих для життя форм інфекції HHV-7, хоча в осіб з нормальним імунним статусом зазвичай не розвиваються клінічні симптоми хвороби. Поширеність реактивованої інфекції HHV-7 в загальній популяції не уточнено у зв'язку з обмеженою діагностикою [19]. I. Corral та співавт. у недавньому проведеному епідеміологічному дослідженні виявили, що HHV-7-інфекція трапляється щонайменше в 5,6 % випадків серед пацієнтів з неврологічними ураженнями, госпіталізованих у стаціонар, причому майже в половині випадків помилково встановлюють попередній діагноз неінфекційної хвороби нервової системи [16]. К. Takasawa та співавт. показали, що HHV-6/HHV-7 були причиною розвитку нейроінфекції в 32 % випадків нейроінфекційних уражень за досвідом роботи територіального госпітального центру у 2010—2014 рр. [53]. За даними ретроспективного аналізу українського центру інфекційних уражень центральної нервової системи (ЦНС), нейроінфекцію HHV-7 діагностували в 12,1 % випадків хвороб нервової системи, спричинених різними герпесвірусами [23].

Патогенез

Вхідними воротами інфекції здебільшого є верхні дихальні шляхи. Збудник швидко потрапляє до регіонарних лімфатичних органів, де вражає насамперед Т-лімфоцити, в які проникає завдяки рецептору до молекули CD4. Тому основним біологічним резервуаром вірусу в організмі людини є Т-хелпери, котрі експресують зазначену молекулу [19]. Цей феномен отримав назву «імунологічний парадокс». Інфіковані лімфоцити знижують експресію CD4, що пояснює відому конкуренцію HHV-7 з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [41]. Пацієнти з ідіопатичною CD4⁺-Т-клітинною лімфопенією є природно резистентними до HHV-7 через зменшення біологічного резервуару вірусу в організмі людини.

Після короткочасного періоду літичної інфекції, котра супроводжується транзиторною вірусемією, вірус витісняється імунною системою організму-хазяїна в зони персистенції, насамперед у слинні залози. Відзначається феномен нестерильного імунітету. Імунний нагляд стримує вірус у персистувальному стані, який може зберігатися довічно. Однак у разі імуносупресії можлива реактивація патогену з повторним формуванням віремії та ураженням внутрішніх органів і ЦНС [10, 19]. Описані реактивовані форми інфекції HHV-7 при таких первинних імунодефіцитах, як загальний варіабельний імунодефіцит [1], Х-зчеплена агаммаглобулінемія [51], синдром Ді Джорджі [49], Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром [30], дефіцит маннозозв'язувального протеїну [2] та дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів [4]. Вірус може реактивуватися у пацієнтів зі СНІДом [25], реципієнтів алогенного кісткового мозку, пуповинної крові та стовбурових гемопоетичних клітин крові [10], після призначення імуносупресивних препаратів, зокрема глюкокортикостероїдів у великій дозі [52]. Однак відомі випадки тяжкої реактивованої інфекції HHV-7 в імунокомпетентних осіб, які не отримали належного пояснення [45].

Особливостями патогенезу інфекції HHV-7, котрі відрізняють її від інфекції, спричиненої HHV-6, є переважно безсимптомний перебіг первинного інфікування, частіші та триваліші епізоди віремії при реактивації, обернено пропорційна кореляція з ВІЛ у зв'язку з феноменом конкуренції за спільний рецептор, слабші онкогенні властивості та більша частка неврологічних уражень у структурі клінічних виявів, а також гірша чутливість до специфічних противірусних препаратів, хоча видається очевидним, що загалом HHV-7 може спричинити такі самі клінічні форми інфекції, що і HHV-6.

Патоморфологія

Не описано суттєвих відмінностей за патоморфологічними ознаками між інфекціями HHV-7 і HHV-6. Т. Chen та співавт. виявили HHV-7 при автопсії у пацієнтів з реактивованою інфекцією в слинних залозах, мигдаликах, лімфатичних вузлах і червоному кістковому мозку [13], а Р. К. Chan та співавт. — множинні мікроскопічні вогнища крововиливів і ознаки нейрональної дегенерації в стовбурі головного мозку при автопсії у випадку фатального HHV-7-енцефаліту в реципієнта алогенних стовбурових клітин крові [11]. При інтерстиційному лімфопроліферативному пневмоніті HHV-7-етіології відзначають набряк та інфільтрацію інтерстицію легень лімфоцитами, моноцитами і меншою мірою — нейтрофілами. Має місце гіперплазія епітелію альвеол з феноменом матових скелець і еозинофільними інтрануклеарними включеннями (рис. 1) [17]. Ці дані будуть корисні неврологу з огляду на можливість поєднаної інфекції HHV-7 з одночасним ураженням декількох органів і систем.

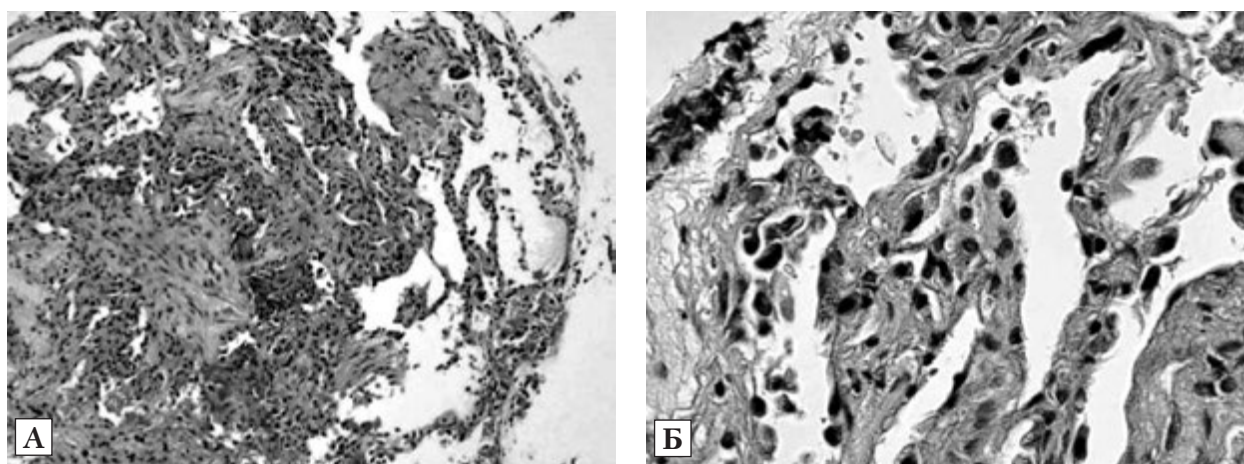


Рис. 1. Мікрофотографії біоптатів легень пацієнта з інтерстиціальним лімфоцитарним пневмонітом HHV-7-етіології. $\times 10$ (А), $\times 40$ (Б). Фарбування гематоксиліном та еозином (17)

Клінічні вияви

Клінічні картини первинної і реактивованої інфекції HHV-7 можуть відрізнятися і нагадують такі при інфікуванні HHV-6 з більшою частотою неврологічних уражень.

Вірус є збудником **раптової екзантеми немовлят** у разі первинної інфекції, однак це трапляється рідше, ніж при HHV-6-інфекції. Описані випадки *exanthema subitum*, спричиненої коінфекцією HHV-7 і HHV-6 [59]. Показано, що раптова екзантема HHV-7-етіології має перебіг з вірогідно вищою температурою, ніж при інфікуванні HHV-6. У таких випадках у деяких дітей формуються фебрильні судоми [15]. Наслідком фебрильних судом може бути затримка когнітивного розвитку дитини і/або виникнення скроневої медіанної епілепсії, асоційованої зі скронеvim медіанним склерозом [40]. Крім того, при первинній інфекції можливий епілептичний статус фебрильних судом, що є загрозовим для життя. За результатами недавнього дослідження FEBSTAT, HHV-7 є причиною фебрильних судом у 7,1% випадків цієї патології у людей [24]. Іноді первинна інфекція має перебіг у вигляді гострої гарячкової хвороби, що певною мірою відповідає виявам гострої респіраторної вірусної інфекції, однак частіше є безсимптомною.

Крім того, вірус спричиняє гарячку невідомого походження у пацієнтів з нейтропенією [47], що часом призводить до марних пошуків бактеріального абсцесу, а також **мононуклеозоподібний синдром** [14] і *pityriasis rosea* (рис. 2) [21]. Патоген може бути коінфекційним агентом при хронічному інфекційному мононуклеозі, спричиненому вірусом Епштейна — Барр [14].

HHV-7 відомий як типова причина фенотипу **синдрому хронічної втоми та імунної дисфункції** у людей [12, 20]. S. Rasa та співавт. виявили коінфекцію HHV-7 і HHV-6 у 47,3% випадків синдрому хронічної втоми у спеціально спланованому клінічному дослідженні ($n = 165$) [48]. Дані останнього

контрольованого клінічного дослідження A. Krutina та співавт. продемонстрували у пацієнтів з фіброміалгією за результатами ПЛР лейкоцитів крові наявність ДНК HHV-6 і HHV-7 у 51% (23/43) і 75,5% (34/43) випадків відповідно [38].

HHV-7 може спричинити такі самі форми нейроінфекції, як і HHV-6, однак частіше зумовлює **серозний лімфоцитарний менінгіт, стовбуровий та моно- або мультифокальний лейкоенцефаліт** (рис. 3), рідше — ураження лімбічної ділянки головного мозку (рис. 4) [6, 10, 37]. Особливістю енцефалітів, зумовлених HHV-7, є відсутність пригнічення свідомості в гострий період або незначні порушення у вигляді приглушення та дезорієнтації, що суперечить класичним уявленням щодо виявів енцефаліту. Зокрема при **лімбічному HHV-7-енцефаліті** відзначають гарячку, ажитацію, дезорієнтацію, фармакорезистентну інсомнію з електроенцефалографічною картиною сну, галюцинації/ілюзії, порушення функції короткочасної пам'яті зі збереженням довготривалої, епілептичний синдром з переважанням простих і складних парціальних нападів над генералізованими тоніко-клонічними судомними пароксизмами. Комп'ютерна томографія головного мозку неін-



Рис. 2. Фото екзантеми при *pityriasis rosea* (21)

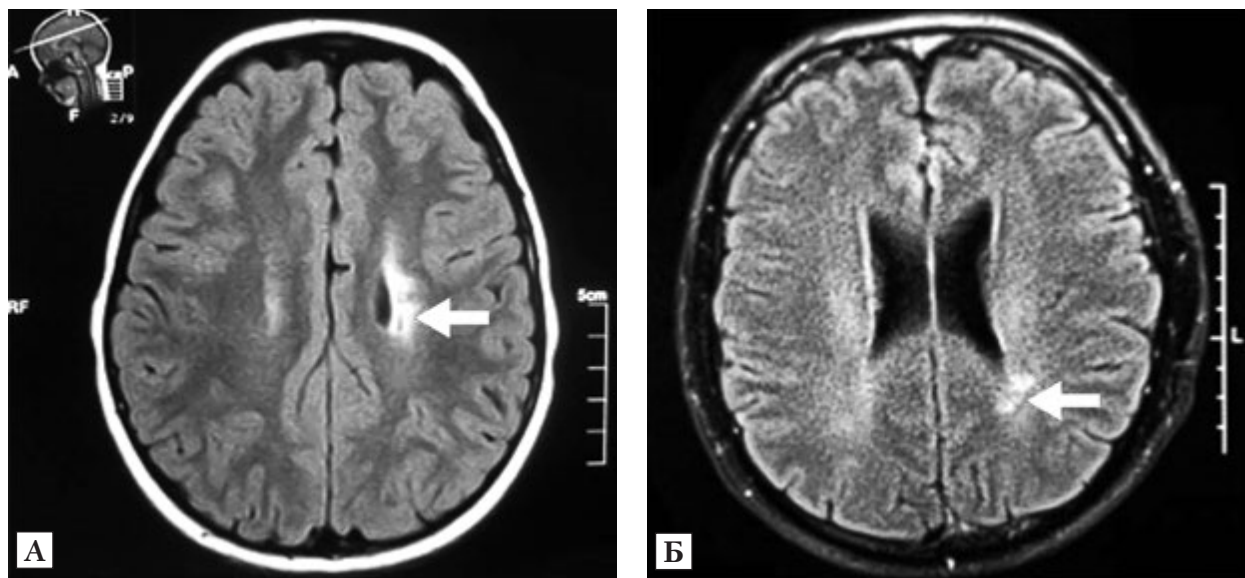


Рис. 3. Магнітно-резонансна томографія головного мозку в режимі FLAIR, аксіальна проекція. Ознаки перивентрикуліту (А) і монофокального лейкоенцефаліту (Б) HHV-7-етіології у пацієнта із загальним варіабельним імунодефіцитом (позначено стрілками; власне спостереження); у матері розвинувся інтерстиційний HHV-7-пневмоніт, а у бабусі вірус був тригером синдрому Гієна—Барре (1)

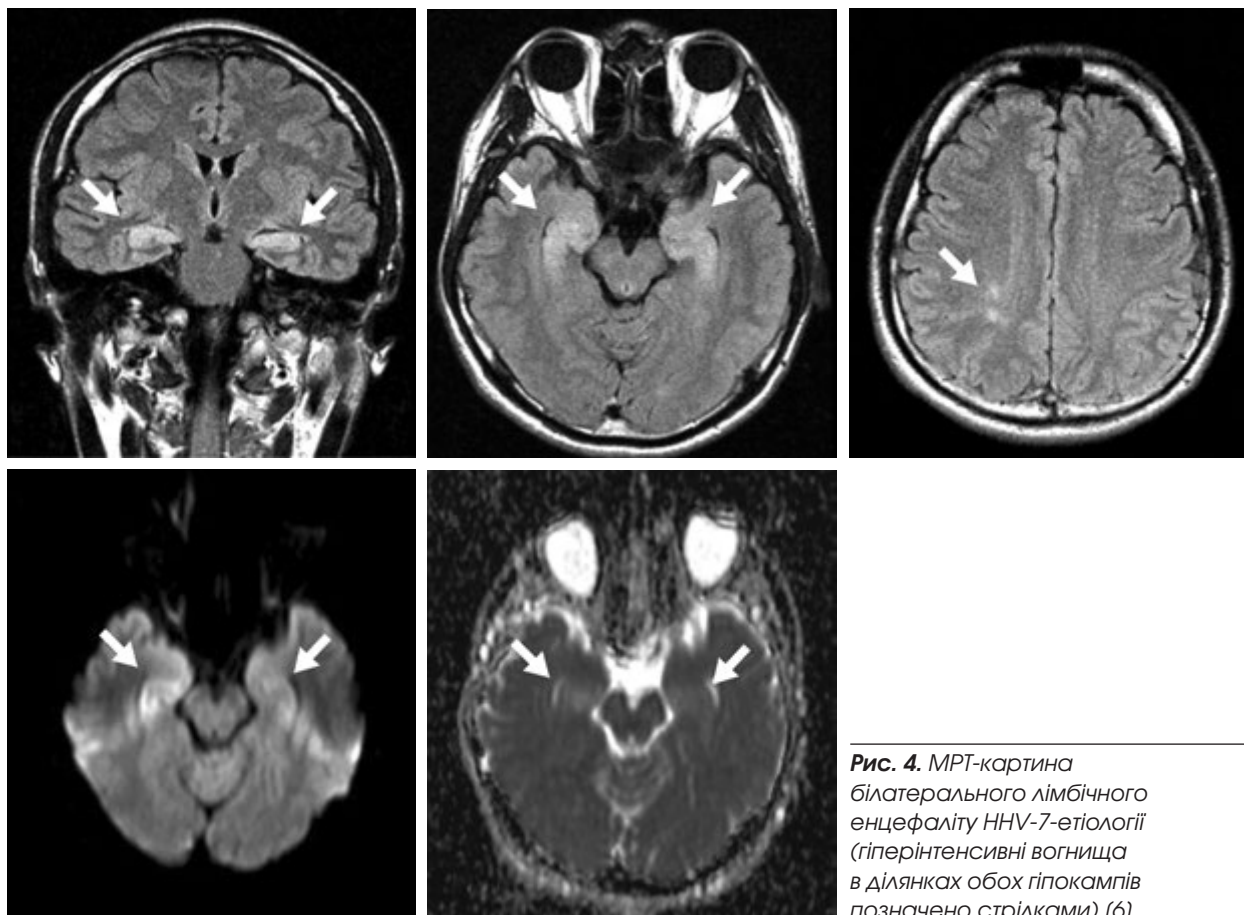


Рис. 4. МРТ-картина білатерального лімбічного енцефаліту HHV-7-етіології (гіперінтенсивні вогнища в ділянках обох гіпокампів позначено стрілками) (6)

формативна при лімбічному енцефаліті. Магнітно-резонансна томографія на томографах з величиною магнітної індукції не менше 1,5 Тл у конвенційних режимах демонструє уні- або білатеральні вогнища гіперінтенсивності у ділянці гіпокампів, парагіпокампульних звивин, мигдалеподібних тіл та острівців в T2-зваженому режимі та режимі FLAIR [6].

Лейкоенцефаліт, спричинений HHV-7, з клінічною картиною пірамідних, координаторних, чутливих і когнітивних розладів характеризується одно- або багатовогнищевим ураженням білої речовини півкуль великого мозку. Ця форма нейроінфекції нагадує за клініко-інструментальними виявами автоімунні демієлінізуювальні хвороби ЦНС, однак зазвичай з меншою тяжкістю рухових і координаторних розладів, більшим ураженням психічних функцій, атипівістю вогнищ за розміром, формою і локалізацією. Ці вогнища не накопичують контраст, можуть набувати химерних форм і розташовуватися в нехарактерних для розсіяного склерозу зонах [1, 10, 37].

Стовбуровий HHV-7-енцефаліт з картиною ураження ядер краніальних нервів, альтернувальними синдромами і/або гемі- або квадрипарезом важко відрізнити від ішемічних інсультів у стовбурі мозку, особливо через відсутність загальноінфекційних і загальнономозкових симптомів у багатьох імуноскомпрометованих пацієнтів [10]. А. J. Fay та співавт. описали гострий геморагічний стовбуровий енцефаліт у дитини, спричинений HHV-7 [26].

За даними С. А. Tavares Rimério та співавт., HHV-7-мононейроінфекція траплялася лише у 18% випадків герпесвірусного енцефаліту, тоді як коінфекція HHV-7 і HHV-6 — у 45,4% [54]. Реактивація вірусу поліпшує перебіг синдрому Веста у дітей, однак механізм цього феномену вивчено недостатньо [61].

У деяких пацієнтів вірус залучений до патогенезу **скроневої медіанної епілепсії, асоційованої зі скроневим медіанним склерозом** [40]. HHV-7-асоційований скроневий медіанний склероз має прогресуючі нейропсихіатричні, вегетативні, когнітивні та епілептичні вияви, які можуть погіршити якість життя або спричинити недієздатність пацієнта [2].

Церебральний васкуліт HHV-7-етіології описано лише при X-зчепленому лімфопроліферативному синдромі [30].

HHV-7 може індукувати розвиток **гострої некротичної енцефалопатії**, яка нагадує за клініко-нейровізуалізаційними даними HHV-6-енцефалопатію, зокрема такі недостатньо схарактеризовані тяжкі енцефалопатичні синдроми, як **гостра енцефалопатія з біфазними судомами та пізньою редукованою дифузністю** та **гостра енцефалопатія з редукованою дифузністю в унілатеральній гемісфері** [46] з феноменом геміконвульсії-геміплегії [36].

Описано випадки **гострого поперечного та фокального мієліту** HHV-7-етіології на шийному і тораколумбальному рівні з нижнім спастичним парапарезом, парагіпестезією, порушенням функції тазових органів, трофічними розладами у пацієнтів зі

СНІДом [25, 28], **енцефалорадикуломієліту** з одночасним залученням головного мозку, корінців краніальних нервів і спинного мозку [29] та **менінгомієліту** з оболонковим больовим синдромом і руховими розладами в імуноскомпетентних осіб (рис. 5) [45].

Вірус може бути причиною неврити лицьового нерва (паралічу Белла) (рис. 6) [58] і гострого спінального полірадикулоневрити, котрий нагадує синдром Гієна — Барре, однак з асиметричним залученням нервових корінців [35].

Реактивована HHV-7-інфекція може погіршувати результати хірургічних втручань у пацієнтів з нейрофіброматозом 1 типу [57].

Деякі випадки **DIHS/DRESS**, які включають вияви енцефалопатії, пов'язані з реактивацією HHV-7, а не HHV-6. Зокрема така асоціація може мати місце при гіперчутливості до зонізаміду, карбамазепіну, мексилетину і протитуберкульозних препаратів [32]. Токсичний епідермальний некроліз також може бути зумовлений реактивацією HHV-7 у деяких випадках [34].

У разі тривалої віремії поряд з нейроінфекцією існує ризик ураження внутрішніх органів та імунної системи, зокрема розвитку **гепатиту** [33], **інтерстиційного лімфоцитарного пневмоніту** [17] та **гранулематозного лімфаденіту** [39], однак згідно з даними літератури при реактивованій інфекції HHV-7 переважають саме нейроінфекційні ураження.

Відомі онкологічні ураження, індуковані HHV-7, зокрема **гемофагоцитарний синдром і Т-клітинні лімфоми** [9].



Рис. 5. МРТ-картина HHV-7-індукованого шийного менінгомієліту (вогнища в спинному мозку позначено стрілками) (45)



Рис. 6. Випадок поєднання виявів pityriasis rosea і неврити лицьового нерва при реактивації HHV-7 (58)

Описано випадки **природженої інфекції HHV-7** із затримкою психомовленнєвого розвитку дитини, однак вони мають легший перебіг, ніж у разі інфікування CMV [31].

Ускладнення

При інфекції HHV-7 можуть траплятися такі самі ускладнення, що і при реактивації HHV-6, з огляду на подібність у клінічній маніфестації цих інфекцій. Небезпечним є розвиток епілептичного статусу фебрильних судом під час первинного інфікування. Вірус може зумовлювати автоімунні ускладнення, зокрема постінфекційну мієлорадикулоневропатію [44] або автоімунну тромбоцитопенію [49]. Відомий як тригер розсіяного склерозу [55]. При стовбуровому енцефаліті можлива смерть пацієнта через порушення роботи центрів контролю життєво важливих органів [10]. Після лімбічного HHV-7-енцефаліту залишається феномен скроневого медіанного склерозу, що може спричинити інвалідність [6]. Результати клінічного дослідження вказують на те, що HHV-7 найчастіше виявляється в реактивованому стані, ніж інші герпесвіруси, у пацієнтів зі скроневою медіанною епілепсією, асоційованою зі скронеvim медіанним склерозом [42]. Як показали М. Н. Martikainen та співавт., HHV-7 може бути тригером нейросаркоїдозу [43]. У разі вірусного пневмоніту, який може поєднуватися з нейроінфекційними ураженнями, іноді розвивається респіраторний дистрес-синдром [17]. У пацієнта з агаммаглобулінемією HHV-7 був причиною тромбозу печінкових вен [51].

Диференційна діагностика

HHV-7-інфекцію насамперед слід диференціювати від інфекції, спричиненої HHV-6, однак слід пам'ятати про змішані форми ураження [59]. У цілому напрями диференційної діагностики при продуктивній інфекції HHV-7 відповідають таким у разі реактивації HHV-6. Демієлінізуювальний лейкоенцефаліт, зумовлений HHV-7, слід відрізнити від розсіяного склерозу, розсіяного енцефаломієліту та інших автоімунних демієлінізуювальних хвороб ЦНС [1, 37], а лімбічний HHV-7-енцефаліт — від автоімунних енцефалітів, індукованих антинейрональним автоімунітетом, зокрема від анти-NMDA-енцефаліту [6]. Іноді лейкоенцефаліт HHV-7-етіології має рециди-

ви, що нагадує рецидивно-ремітивний перебіг розсіяного склерозу [37]. У такому разі слід вивчити олігоклональні смуги імуноглобулінів у лікворі для підтвердження або заперечення автоімунної природи неврологічного ураження. Іноді вірус реактивується в ЦНС при загостреннях розсіяного склерозу. Такі пацієнти потребують додаткового призначення протівірусних препаратів [22]. Якщо говорити про автоімунні лімбічні енцефаліти, то відомі випадки розвитку анти-NMDA-енцефаліту як постінфекційного ускладнення після початкової фази HHV-7-енцефаліту [56]. При гострій полірадикулоневропатії, спричиненій HHV-7, слід проводити диференційну діагностику із синдромом Гієна — Барре. Визначення антигангліозидних автоантитіл у сироватці крові та/або лікворі може допомогти встановити автоімунну природу хвороби. Асиметричність залучення периферичних нервів характерніша для інфекційного ураження [35].

Приклади формулювання діагнозу

Раптова екзантема HHV-7-етіології, середня тяжкість, неускладнений перебіг в імунокомпетентної особи.

Гострий неврит лівого лицьового нерва HHV-7-етіології з лівобічним помірним периферичним прозопарезом, гіперакузією та послабленням смакової чутливості на передніх 2/3 язика, ускладнений бактеріальним кон'юнктивітом лівого ока, у пацієнта з первинним тотальним дефіцитом маннозозв'язувального лектину.

Білатеральний лімбічний енцефаліт HHV-7-етіології з дезорієнтацією, ажитацією, інсомнією, зоровими і слуховими ілюзіями та скроневою медіанною епілепсією у реципієнта алогенних гемопоетичних стовбурових клітин крові.

Діагностичні підходи

У разі інфекції HHV-7 зазвичай інформативніші результати ПЛР ліквору і сироватки крові порівняно з HHV-6, що обумовлено формуванням високопродуктивної інфекції з великим вірусним навантаженням на організм людини [15]. Здебільшого вірорахія поєднується з віремією, що свідчить про гематогенний шлях поширення інфекції [1]. Трансольфакторний шлях міграції вірусу до ЦНС не доведено, хоча такий механізм описаний при

HHV-6-інфекції. Можливо, ця відмінність пояснює меншу частоту лімбічного енцефаліту, спричиненого HHV-7, і переважання уражень білої речовини півкуль великого мозку [6, 37].

ПЛР інформативніша за вірусологічний метод щодо виявлення HHV-7. Як показали А. М. Ashshi та співавт., мультиплексна ПЛР ідентифікувала ДНК герпесвірусів у 93,5 % випадків, тоді як вірусна культура була позитивною лише в 28,3 % [7].

ПЛР сечі протягом перших тижнів постнатального розвитку інформативна для діагностики природженої інфекції HHV-7 у новонароджених [31]. ПЛР лейкоцитів крові, але не сироватки крові, корисна при синдромі хронічної втоми, асоційованому з HHV-7 [12]. ПЛР слини дає змогу виявити лише персистуючий патоген у слинних залозах, а при високому вірусному навантаженні можна говорити про ризик реактивації патогену.

Показана інформативність LAMP-діагностики (loop-mediated isothermal amplification) уражень ЦНС HHV-7-етиології [63]. Імуногістохімічний метод дає змогу ідентифікувати антигени вірусу в зразках тканини головного мозку [40].

Серологічні тести слід проводити разом з ПЛР ліквору, оскільки жоден з методів не є достатньо надійним у діагностиці. Показано можливість вивчення авідності специфічних антитіл для диференціації первинної і реактивованої інфекції HHV-7. Продукція низькоавідних антитіл вказує на недавню інфекцію, а високоавідні імуноглобуліни є носіями імунної пам'яті [60]. При інтерпретації результатів серологічних досліджень слід урахувувати, що імуноглобуліни (Ig) М до HHV-7 можуть перехресно реагувати з антигенами HHV-6 [27, 62]. Запропоновано вивчати авідність IgG до антигенів HHV-6 і HHV-7 методом непрямой імунофлуоресценції, щоб уникнути хибнопозитивних результатів, зумовлених перехресною реактивністю [60]. Показано, що до HHV-7 продукуються специфічні IgG1 і IgG3, а до HHV-6 — здебільшого IgG1, що також можна використовувати в диференційній діагностиці [8].

Лікування

Вірус нечутливий до ацикловіру, тому слід уникаати призначення цього противірусного хіміопрепарату при реактивованій інфекції HHV-7. Не проведено рандомізованих клінічних досліджень ефективності та безпечності противірусних препаратів при реактивованій інфекції HHV-7, тому доказова база ґрунтується здебільшого на повідомленнях про клінічні випадки. У лікуванні реактивованої інфекції HHV-7 застосовують ганцикловір у дозі 5—10 мг/кг маси тіла двічі на добу краплинно протягом 7—21 доби і фоскарнет у дозі 60—90 мг/кг маси тіла на добу у вигляді інфузії протягом 7—14 діб поспіль [10, 37]. Е. De Clercq та співавт. указують на ефективність цидофовіру в дозі 5 мг/кг маси тіла на тиждень вну-

трішньовенно краплинно при HHV-7-нейроінфекції [18]. На жаль, іноді трапляються випадки резистентності вірусу до ганцикловіру, особливо у реципієнтів органів і тканин [10], що може зумовити летальний наслідок. Повідомлення про клінічні випадки [1, 2, 4] та результати невеликих контрольованих клінічних досліджень [3, 5] указують на ефективність комбінованої терапії за допомогою валацикловіру в дозі 3 г/добу та рекомбінантного інтерферону α -2b у дозі 3 млн МО протягом 1—3 міс. Немає даних щодо ефективності імунотерапії в монорежимі при реактивованій інфекції HHV-7, однак вона може знадобитися у пацієнтів з імунодефіцитами, наприклад внутрішньовенний нормальний імуноглобулін людини у дозі 600 мг/кг маси тіла на місяць при загальному варіабельному імунодефіциті для профілактики реактивації вірусу із персистувального стану [1]. Повідомлено про ефективність високодозової внутрішньовенної імуноглобулінотерапії (2 г/кг маси тіла на місяць) при автоімунних ускладненнях інфекції HHV-7 із ураженням периферичної нервової системи [44].

Диспансерне спостереження

Підходи до диспансерного спостереження при інфекції HHV-7 недостатньо розроблено. Пацієнти із синдромом хронічної втоми, асоційованим з HHV-7, мають перебувати під диспансерним наглядом невролога, інфекціоніста та клінічного імунолога, що передбачає мультидисциплінарність підходу до клінічного ведення, з регулярним контролем лейкоцитів крові методом ПЛР з видоспецифічними праймерами HHV-7 для ідентифікації вірусемії [12].

Профілактика

Не вивчено ефективність методів неспецифічної і специфічної профілактики при інфекції HHV-7 у клінічних дослідженнях. Якщо екстраполювати дані із загального вчення про герпесвіруси людини, методом первинної профілактики може бути поліпшення соціально-економічних умов життя, оскільки кількість зареєстрованих реактивацій менша в економічно розвинених країнах. Вторинна профілактика полягає у своєчасній діагностиці та лікуванні первинних і вторинних імунодефіцитів, які є причиною реактивації HHV-7 із персистувального стану в слинних залозах. Раціоналізація імуносупресивних втручань та моніторинг HHV-7 у пацієнтів з вторинною імуносупресією дають змогу запобігти нейроінфекційним ускладненням, зумовленим HHV-7. Так, К. Takahashi та співавт. повідомили про раптове і швидке прогресування виявів первинного автоімунного васкуліту церебральних судин унаслідок реактивації HHV-7 після призначення глюкокортикостероїдів у високій дозі. Вірус було ідентифіковано в біоптаті головного мозку, отриманому з вогнища ураження [52].

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Мальцев Д. В. Реактивована HHV-7-інфекція в сім'ї із загальним варіабельним імунodefіцитом // Український медичний часопис. — 2013. — № 3 (95). — С. 123—126.
2. Мальцев Д. В. Клінічні випадки дефіциту маннозоз'язуючого білка // Український медичний часопис. — 2015. — № 2 (106). — С. 91—96.
3. Мальцев Д. В., Казмірчук В. С. Ефективність противірусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скроневою епілепсією // Міжнародний неврологічний журнал. — 2011. — № 4 (42). — С. 21—28.
4. Мальцев Д. В., Клімчук В. В. Випадок ятрогенного аспергілозу ретробульбарної клітковини і лімбічного герпесвірусного енцефаліту у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів // Український медичний часопис. — 2011. — № 1 (81). — С. 118—120.
5. Мальцев Д. В., Федірко В. О., Лісяний М. І., Васильєва І. Г. Рефрактерна атипова тригемінальна невралгія, асоційована з реактивованою герпесвірусною інфекцією: патогенетичний зв'язок і ефективність комбінованого противірусного лікування // Імунологія та алергологія. — 2014. — № 3. — С. 62—76.
6. Aburakawa Y., Katayama T., Saito T. et al. Limbic encephalitis associated with human herpesvirus-7 (HHV-7) in an immunocompetent adult: the first reported case in Japan // Intern. Med. — 2017. — Vol. 56 (14). — P. 1919—1923. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8185.
7. Ashshi A. M., Klapper P. E., Cooper R. J. et al. Detection of human cytomegalovirus, human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 in urine specimens by multiplex PCR // J. Infect. — 2003. — Vol. 47 (1). — P. 59—64.
8. Biganzoli P., Ferreyra L., Sicilia P. et al. IgG subclasses and DNA detection of HHV-6 and HHV-7 in healthy individuals // J. Med. Virol. — 2010. — Vol. 82 (10). — P. 1679—1683.
9. Cai P., Tong C. R., Yang J. F. et al. One case of correlation between the human herpesvirus 7 DNA load and the hemophagocytic syndrome // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. — 2011. — Vol. 25 (2). — P. 123—125.
10. Chan P. K., Chik K. W., To K. F. et al. Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient // J. Med. Virol. — 2002. — Vol. 66 (4). — P. 493—496.
11. Chan P. K., Ng H. K., Cheung J. L. et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain // J. Med. Virol. — 2000. — Vol. 62 (3). — P. 345—348.
12. Chapenko S., Krumina A., Kozireva S. et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome // J. Clin. Virol. — 2006. — Vol. 37 (1). — P. 47—51.
13. Chen T., Hudnall S. D. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection // Mod. Pathol. — 2006. — Vol. 19 (5). — P. 726—737.
14. Chiu H. H., Lee C. Y., Lee P. I. et al. Mononucleosis syndrome and coincidental human herpesvirus-7 and Epstein-Barr virus infection // Arch. Dis. Child. — 1998. — Vol. 78 (5). — P. 479—480.
15. Clark D. A., Kidd I. M., Collingham K. E. et al. Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction // Arch. Dis. Child. — 1997. — Vol. 77 (1). — P. 42—45.
16. Corral Í., Sainz de la Maza S., Rodríguez M. et al. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders // J. Neurovirol. — 2018. — Vol. 24 (3). — P. 333—338. doi: 10.1007/s13365-018-0618-4.
17. Costa C., Bergallo M., Delsedime L. et al. Acute respiratory distress syndrome associated with HHV-7 infection in an immunocompetent patient: a case report // New Microbiol. — 2009. — Vol. 32 (3). — P. 315—316.
18. De Clercq E., Naesens L., De Bolle L. et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8 // Rev. Med. Virol. — 2011. — Vol. 11 (6). — P. 381—395.
19. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system // Herpes. — 2004. — Vol. 11 (2). — P. 105A—111A.
20. Di Luca D., Zorzenon M., Mirandola P. et al. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in chronic fatigue syndrome // J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33 (6). — P. 1660—1661.
21. Drago F., Broccolo F., Ciccarese G. et al. Persistent pityriasis rosea: an unusual form of pityriasis rosea with persistent active HHV-6 and HHV-7 infection // Dermatology. — 2015. — Vol. 230 (1). — P. 23—26.
22. Dyachenko P., Dyachenko A., Smiianova O. et al. Identification of human herpesvirus 7 in the cerebrospinal fluid of adult ukrainian with relapsing-remitting multiple sclerosis. A case study // Wiad. Lek. — 2018. — Vol. 71 (8). — P. 1636—1638.
23. Dyachenko P., Dyachenko A., Smiianova O. et al. Ukrainian priorities for herpesvirus infections that affect the central nervous system // Wiad. Lek. — 2018. — Vol. 71 (7). — P. 1289—1294.
24. Epstein L. G., Shinnar S., Hesdorffer D. C. et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study // Epilepsia. — 2012. — Vol. 53 (9). — P. 1481—1488.
25. Escobar-Villalba A., Sainz de la Maza S., Pérez Torre P. et al. Acute myelitis by human herpes virus 7 in an HIV-infected patient // J. Clin. Virol. — 2016. — Vol. 77. — P. 63—65.
26. Fay A. J., Noetzel M. J., Mar S. S. et al. Pediatric hemorrhagic brainstem encephalitis associated with HHV-7 infection // Pediatr. Neurol. — 2015. — Vol. 53 (6). — P. 523—526.
27. Foà-Tomasi L., Avitabile E., Ke L., Campadelli-Fiume G. Polyvalent and monoclonal antibodies identify major immunogenic proteins specific for human herpesvirus 7-infected cells and have weak cross-reactivity with human herpesvirus 6 // J. Gen. Virol. — 1994. — Vol. 75 (Pt10). — P. 2719—2727.
28. Fukuhara T., Fujii K., Ogawa T. et al. Acute myelitis associated with human herpesvirus 7 infection // Pediatr. Int. — 2018. — Vol. 60 (2). — P. 198—199. doi: 10.1111/ped.13459.
29. Ginanneschi F., Donati D., Moschetti D. et al. Encephaloradiculomyelitis associated to HHV-7 and CMV co-infection in immunocompetent host // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2007. — Vol. 109 (3). — P. 272—276.
30. Gray P. E., O'Brien T. A., Wagle M. et al. Cerebral vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease cured by matched unrelated cord blood transplant // J. Clin. Immunol. — 2015. — Vol. 35 (7). — P. 604—609. doi: 10.1007/s10875-015-0194-9.
31. Hall C. B., Caserta M. T., Schnabel K. C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 145 (4). — P. 472—477.
32. Hara H., Kobayashi M., Yokoyama A. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine associated with reactivation of human herpesvirus 7 // Dermatology. — 2005. — Vol. 211 (2). — P. 159—161.
33. Hashida T., Komura E., Yoshida M. et al. Hepatitis in association with human herpesvirus-7 infection // Pediatrics. — 1995. — Vol. 96 (4Pt1). — P. 783—785.
34. Honma M., Tobisawa S., Iinuma S. et al. Toxic epidermal necrolysis with prominent facial pustules: a case with reactivation of human herpesvirus 7 // Dermatology. — 2010. — Vol. 221 (4). — P. 306—308.
35. Jara P., Matamala J. M., Verdugo R., Thompson L. Acute polyradiculoneuropathy associated with human Herpes Virus 7 in an immunocompetent patient. Case report // Rev. Med. Chil. — 2017. — Vol. 145 (9). — P. 1218—1221.
36. Kawada J., Kimura H., Yoshikawa T. et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection // Brain Dev. — 2004. — Vol. 26 (6). — P. 412—414.
37. Kim J.-M., Chu K. Human herpesvirus-7 associated recurrent encephalitis in an immunocompetent young man and successful foscarnet treatment // BMC Proc. — 2008. — Vol. 2. — P. 31.
38. Krumina A., Chapenko S., Kenina V. et al. The role of HHV-6 and HHV-7 infections in the development of fibromyalgia // J. Neurovirol. — 2019. Jan 7. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s13365-018-0703-8.
39. Labrador J., Aparicio M. A., Santos-Briz A. et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a case supporting a role for human herpesvirus 7 involvement in the pathogenesis // Rheumatol. Int. — 2013. — Vol. 33 (12). — P. 3065—3068.
40. Li J. M., Huang C., Yan B. et al. HHV-7 in adults with drug-resistant epilepsy: a pathological role in hippocampal sclerosis? // J. Clin. Virol. — 2014. — Vol. 61 (3). — P. 387—392.
41. Lisco A., Grivel J. C., Biancotto A. et al. Viral interactions in human lymphoid tissue: Human herpesvirus 7 suppresses the replication of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 via CD4 modulation // J. Virol. — 2007. — Vol. 81 (2). P. 708—717.
42. Maltsev D. V., Kazmirchuk V. E. Diagnosis of Herpesvirus neuroinfections in patients with temporal mesial epilepsy // Allergy, Astma & Immunopharmacology: From Basic Science to Clinical Application. — 2012 by MEDIMOND s.r.l. — P. 231—234.
43. Martikainen M. H., Grönroos J. O., Vuorinen T. et al. Detection of human herpesvirus 7 DNA from the CSF in association with neurosarcoidosis // J. Med. Virol. — 2013. — Vol. 85 (11). — P. 1935—1939. doi: 10.1002/jmv.23683.

44. Mihara T., Mutoh T., Yoshikawa T. et al. Postinfectious myeloradiculoneuropathy with cranial nerve involvements associated with human herpesvirus 7 infection // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62(11). — P. 1755—1757.
45. Miranda C. M., Torres T. J. P., Larrañaga L. C., Acuña L. G. Meningomyelitis associated with infection by human herpes virus 7: report of two cases // *Rev. Med. Chil.* — 2011. — Vol. 139(12). — P. 1588—1591. doi: /S0034-98872011001200008.
46. Okumura A., Suzuki M., Kidokoro H. et al. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2009. — Vol. 13(2). — P. 154—159.
47. Persson L., Dahl H., Linde A. et al. Human cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in neutropenic patients with fever of unknown origin // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — Vol. 9(7). — P. 640—644.
48. Rasa S., Chapenko S., Nora-Kruklic Z. et al. Co-infection of HHV-6 and HHV-7 in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // 8th international conference on HHV-6 and HHV-7. Program Book. — 2013. — P. 74.
49. Sato A., Nakagawa M., Nishizawa K. et al. Thrombocytopenia after human herpesvirus-7 infection in a patient with DiGeorge syndrome // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1999. — Vol. 21(2). — P. 171—172.
50. Schwartz K. L., Richardson S. E., Ward K. N. et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease // *Pediatrics.* — 2014. — Vol. 133(6). — e1541—517. doi: 10.1542/peds.2013-3344.
51. Soden J. S., Narkewicz M. R., Haas J. E., Sokol R. J. Hepatic veno-occlusive disease and human herpes virus 7 infection in primary agammaglobulinemia // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 154(2). — P. 299—302.
52. Takahashi K., Sato H., Hattori H., Takao M. et al. Case report of a 28-year-old male with the rapid progression of steroid-resistant central nervous system vasculitis diagnosed by a brain biopsy // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2017. — Vol. 57(9). — P. 509—514. doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001034.
53. Takasawa K., Nakagawa R., Takishima S. et al. Cause of acute encephalitis/encephalopathy in Japanese children diagnosed by a rapid and comprehensive virological detection system and differences in their clinical presentations // *Brain Dev.* — 2018. — Vol. 40(2). — P. 107—115. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.014.
54. Tavares Rimério C. A., Parola D. C., Almeida Bonatelli M. Q. et al. Human herpesvirus 6 and 7 infections in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis and neurological diseases // 8th international conference on HHV-6 and HHV-7. Program Book. — 2013. — P. 77.
55. Tomsone V., Logina I., Millers A. et al. Association of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 with demyelinating diseases of the nervous system // *J. Neurovirol.* — 2001. — Vol. 7(6). — P. 564—569.
56. Venâncio P., Brito M. J., Pereira G., Vieira J. P. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol. 33(8). — P. 882—883.
57. Vilks A., Ozols D., Boka V. et al. Outcomes of surgical correction of congenital tibia pseudarthrosis depending on the activation of HHV-6/HHV-7 viral infection in a child with neurofibromatosis type-1 // *Anesteziol. Reanimatol.* — 2014. — Vol. 1. — P. 61—63.
58. Voss V., Mattox A., Guo M. et al. Concurrent pityriasis rosea and Bell's palsy // *BMJ. — Case Rep.* — 2017. — Vol. 2017. — pii: bcr2016218069. doi: 10.1136/bcr-2016-218069.
59. Wananukul S., Nopponpunch V., Poovorawan Y. et al. Human herpesvirus infection in children with fever and maculopapular rash // *Asian Pac J. Allergy Immunol.* — 2003. — Vol. 21(4). — P. 217—221.
60. Ward K. N., Turner D. J., Parada X. C., Thiruchelvam A. D. Use of immunoglobulin G antibody avidity for differentiation of primary human herpesvirus 6 and 7 infections // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — Vol. 39(3). — P. 959—963.
61. Yamamoto H., Kamiyama N., Murakami H. et al. Spontaneous resolution of intractable epileptic seizures following HHV-7 infection // *Brain. Dev.* — 2007. — Vol. 29(3). — P. 185—188.
62. Yoshida M., Torigoe S., Yamada M. Elucidation of the cross-reactive immunoglobulin M response to human herpesviruses 6 and 7 on the basis of neutralizing antibodies // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2002. — Vol. 9(2). — P. 394—402.
63. Yoshikawa T., Ihira M., Akimoto S. et al. Detection of human herpesvirus 7 DNA by loop-mediated isothermal amplification // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42(3). — P. 1348—1352.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

Клиника, диагностика и лечение HHV-7-нейроинфекции

Вирус герпеса человека 7-го типа (human herpes virus type 7, HHV-7) — самая частая находка при проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) лейкоцитов крови у людей. Как свидетельствуют результаты последних эпидемиологических исследований, этот возбудитель нередко является причиной нейроинфекционных поражений как в Украине, так и в других странах.

HHV-7 может вызвать такие же формы нейроинфекции, как и HHV-6, однако чаще индуцирует серозный лимфоцитарный менингит, стволочной и моно- или мультифокальный лейкоэнцефалит, реже — поражение лимбической области головного мозга. Вирус известен как возбудитель миелита, менингоэнцефалита, энцефалорадикулоневрита. Среди поражений периферической нервной системы описаны неврит лицевого нерва и полирадикулоневропатия, которая напоминает синдром Гийена—Барре. HHV-7 вовлечен в патогенез височного медианного склероза, височной медианной эпилепсии, фебрильных судорог и эпилептического статуса фебрильных судорог. Фенотип синдрома хронической усталости часто формируется при реактивации HHV-7 из персистирующего состояния.

В диагностике HHV-7-нейроинфекции ведущую роль играет ПЦР ликвора. Учитывая вероятность ложноотрицательных результатов ПЦР ликвора, проводят также серологические тесты, в частности изучение авидности антивирусных антител и субклассовый состав специфических иммуноглобулинов G. При синдроме хронической усталости, ассоциированном с HHV-7, диагностически значимой является ПЦР лейкоцитов крови, а не ликвора.

В лечении HHV-7-нейроинфекции применяют противовирусные химиопрепараты из группы ациклических аналогов гуанозина — ганцикловир, валлиновый эфир ганцикловира, фоскарнет или цидофовир, которые следует сочетать с лечением иммунодефицитной болезнью, вызвавшей реактивацию вируса из персистирующего состояния вследствие ослабления иммунного надзора.

Ключевые слова: HHV-7, энцефалит, миелит, менингит, диагностика, лечение.

D. V. MALTSEV

Institute of Experimental and Clinical Medicine
of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinic, diagnosis and treatment of HHV-7 neuroinfection

Human herpes virus type 7 (HHV-7) is the most common finding in the PCR of human blood leukocytes. As shown by the results of recent epidemiological studies, this pathogen is often the cause of neuroinfectious lesions, both in Ukraine and around the world.

HHV-7 can cause the same forms of neuroinfection as HHV-6, however, it is more often induced by serous lymphocytic meningitis, brainstem and mono- or multifocal leukoencephalitis, and more rarely by damage to the limbic region of the brain. The virus is known as the causative agent of myelitis, meningoradiculitis, encephaloradiculomyelitis. Among the lesions of the peripheral nervous system, neuritis of the facial nerve and polyradiculoneuropathy, which recall Guillain—Barré syndrome, are described. HHV-7 has been implicated in the pathogenesis of temporal mesial sclerosis and temporal mesial epilepsy, febrile seizures, and the status epilepticus febrile seizures. The phenotype of chronic fatigue syndrome is often formed when HHV-7 is reactivated from a persistent state.

Cerebrospinal fluid PCR plays a leading role in the diagnosis of HHV-7 neuroinfection. Considering the possibility of pseudo-negative CSR results of CSF, a certain diagnostic niche is occupied by serological tests, in particular, the study of the avidity of antiviral antibodies and the subclass composition of specific IgG. In chronic fatigue syndrome, associated with HHV-7, PCR of blood leukocytes, but not CSF, is diagnostically significant.

In the treatment of HHV-7 neuroinfections, antiviral chemotherapy drugs from the group of acyclic analogues of guanosine — ganciclovir, valinimum ganciclovir ether, foscarnet or cidofovir are used, which should be combined with the treatment of an immunodeficient disease that caused the virus reactivation from a persistent condition.

Key words: HHV-7, encephalitis, myelitis, meningitis, diagnosis, treatment.

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО¹, С. В. ДЕРКАЧ², С. Р. ПЕЛЕШОК²¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ² Київська міська клінічна лікарня № 3

Хвороба Фара. Огляд літератури та власне клінічне спостереження

Кальцифікація базальних гангліїв — радіологічна знахідка, яку часто виявляють вторинно до цілої низки причин або за умов фізіологічного старіння мозку. За даними літератури, її частота значно варіює, що зумовлено відсутністю масштабних популяційних досліджень поширеності кальцифікації, а також значним постарінням населення. Клінічні вияви кальцифікації базальних гангліїв різноманітні. Патерни нейровізуалізаційних знахідок відрізняються в описах клінічних випадків.

Ідіопатична кальцифікація базальних гангліїв (хвороба Фара) — захворювання, спричинене мутаціями певних генів, має клінічні та радіологічні особливості. Оскільки це рідкісне захворювання, всі висновки ґрунтуються на описах поодиноких клінічних випадків, а діагностичні критерії є предметом дискусії. В літературних джерелах немає чіткого визначення того, яку кальцифікацію базальних гангліїв можна вважати хворобою Фара, а яку ні. Немає чітких диференційно-діагностичних критеріїв захворювання. Спектр генетичних мутацій постійно поповнюється. Найчастішими клінічними виявами хвороби Фара, за даними літератури, є рухові розлади, які виявляються у вигляді паркінсонізму, хореї, тремору, дистонії, атетозу та орофасіальної дискінезії. Іншими ознаками є когнітивні та психічні порушення, мозочкові симптоми, розлади ходи, порушення мовлення, пірамідні знаки, чутливі порушення та мігренозний головний біль. Дискусійними є підходи до лікування зазначеної патології.

Наведено огляд літератури, присвячений ідіопатичній кальцифікації базальних гангліїв, описано її генетичні особливості, клінічні вияви та радіологічні ознаки. Запропоновано диференційно-діагностичні критерії захворювання відповідно до сучасних даних літератури. Наведено власне клінічне спостереження пацієнтки із хворобою Фара.

Ключові слова: ідіопатична кальцифікація базальних гангліїв, хвороба Фара, синдром Фара, стріо-палідо-дентатний кальциноз.

Існує щонайменше 35 назв, які використовують у літературі для опису стану ідіопатичної кальцифікації базальних гангліїв (ІКБГ). Найчастіше використовують термін «хвороба Фара» [19], дещо рідше — «двобічний стріо-палідо-дентатний кальциноз». На нашу думку, ІКБГ є найбільш вдалою назвою для зазначеного стану. Доведено генетичну природу хвороби Фара і виявлено низку генних мутацій [3, 23].

Одне із дискусійних питань — чи завжди кальцифікацію структур мозку слід вважати хворобою Фара. Внутрішньомозкова кальцифікація на комп'ютерних томограмах головного мозку є частою знахідкою [14, 18]. Великі дослідження, проведені

в 1980-х роках у загальній популяції, показали, що близько 1,1 % пацієнтів мають симетричну кальцифікацію структур мозку [14, 16]. М. Yamada та співавт. у популяційному дослідженні виявили симетричну кальцифікацію мозку у 20,6 % обстежених [28]. Такі розбіжності у даних можуть частково пояснюватися постарінням населення та більшою доступністю комп'ютерної томографії (КТ), а також потребують чіткішого розуміння поняття «хвороба Фара».

Причини кальцифікації базальних гангліїв [9]

- Фізіологічна
 - Похилий та старечий вік (переважно уражається біла куля)
- Ідіопатична
 - Хвороба Фара

© Л. В. Пантелеєнко, С. В. Деркач, С. Р. Пелешок, 2019

- Токсична
 - Отруєння чадним газом
 - Отруєння свинцем
- Радіаційна терапія
- Хіміотерапія
- Інфекційна
 - TORCH-інфекції центральної нервової системи (ЦНС), туберкульоз, СНІД, токсоплазмоз
- Метаболічна
 - Розлади прищитоподібної залози: гіпопаратиреоз, псевдогіпопаратиреоз, псевдо-псевдогіпопаратиреоз, гіперпаратиреоз
- Гіпоксія новонароджених
- Вроджена
 - Мітохондріальні хвороби, такі як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультами (MELAS), синдром Коккейна, пантотенат-кіназо-асоційована нейродегенерація (PKAN)

Кальцифікація може бути як однобічною, так і двобічною, охоплювати різні структури. У літературі будь-яку кальцифікацію базальних гангліїв часто називають хворобою (синдромом) Фара. Це пояснюється, що дані переважно ґрунтуються на описах поодиноких клінічних випадків, у більшості літературних джерел відсутні критерії хвороби. В останніх 3 роки більшість авторів публікацій дотримуються думки, що хворобою Фара слід вважати лише ідіопатичну симетричну кальцифікацію [19, 26]. Однак, незважаючи на назву «ідіопатична», ідентифіковано декілька генів, які відіграють роль у виникненні ІКБГ.

Генетика та патофізіологічні механізми

Розуміння патофізіології ІКБГ значно змінилося за час, що минув після опису Теодором Фаром «осифікації» судин головного мозку [11]. З розвитком генетичного аналізу виявлено генетичну неоднорідність хвороби Фара. За деякими джерелами, ІКБГ може мати автосомно-домінантну, сімейну та спорадичну форми. Спорадична форма може виникати внаслідок *de novo* мутацій або передаватися від асимптомних батьків, у яких не встановлено такий діагноз [8, 12]. Генетичний аналіз у сім'ях з автосомно-домінантним типом успадкування виявив декілька локусів хромосом, які відповідають за ІКБГ. Першою в літературі була описана мутація гена *SLC20A2* у 218 пацієнтів із 29 сімей [6, 17]. У 2013 р. повідомлено про мутацію гена *PDGFRB* у хворих на ІКБГ членів двох сімей [21]. Генетичний аналіз у 6 сім'ях з ІКБГ виявив мутацію гена *PDGFB* [2, 15]. Пізніше ідентифіковано мутацію генів *XPR1* [1] та *MYORG* [24]. Триває пошук інших мутацій, які можуть відігравати роль у розвитку хвороби Фара. Ці знахідки сприяють глибшому розумінню патогенезу хвороби і встановленню можливих терапевтичних мішеней для запобігання прогресу кальцифікації базальних гангліїв у хворих з ІКБГ.

Виявлені мутації різних генів зумовлюють відмінності у патогенезі хвороби Фара, який може бути пов'язаний як з підвищенням проникності гемато-енцефалічного бар'єра і недостатньою функцією перичитів, так і з порушенням іонних каналів з накопиченням неорганічного фосфату в тканинах мозку, що призводить до накопичення фосфату кальцію [22], і пояснюють, чому кальцій та інші мінеральні речовини (у слідових концентраціях) накопичуються в стінці капілярів, артеріол, дрібних вен та у периваскулярних просторах, що ускладнюється нейрональною дегенерацією та гліозом [10, 13, 27]. Отже, хвороба Фара не є моногенним розладом.

Клінічна маніфестація

У літературних джерелах наведено велику кількість клінічних виявів хвороби Фара. Це пояснюється декількома причинами. По-перше, рідкісністю захворювання. По-друге, тим, що опис симптоматики взято з клінічних випадків, з яких велика частина є вторинними щодо багатьох етіологічних причин [25, 26]. По-третє, хвороба Фара є генетично гетерогенною, спричинена різними патогенетичними механізмами. По-четверте, навіть у межах однієї сім'ї, члени якої є носіями патологічного гена, вияви можуть варіювати від повної відсутності симптомів (незважаючи на кальцифікацію, підтверджену радіологічно) до різноманітних рухових та/або нейропсихологічних виявів [26].

Найчастішими клінічними виявами ІКБГ, за даними двох метааналізів, є рухові розлади у вигляді паркінсонізму (57%), хореї (19%), тремору (8%), дистонії (8%), атетозу (5%) та орофасіальної дискінезії (3%). Рідше трапляються когнітивні та психічні порушення, мозочкові симптоми, розлади ходи, порушення мовлення, пірамідні знаки, чутливі порушення та мігренозний головний біль [23, 25].

Клінічні ознаки, які найчастіше спостерігають у хворих з підтвердженими мутаціями у генах *SLC20A2*, *PDGFB* та *PDGFRB* наведено у табл. 1.

Із удосконаленням генетичних досліджень, можливо, будуть виявлені інші мутації генів, які спричиняють хворобу Фара.

Радіологічні ознаки

При проведенні нейровізуалізаційного дослідження хвороби Фара перевагу слід віддавати КТ, яка чутливішою від МРТ за цієї патології [7]. Радіологічні знахідки, як і клінічні ознаки ІКБГ, є гетерогенними. Найчастіше спостерігають симетричну кальцифікацію базальних гангліїв (включно з блідими кулями), таламуса та зубчастих ядер [7, 9], рідше — кальцифікацію стовбура головного мозку, мозочка, субкортикальної білої речовини [7, 9, 26].

Не описано чітких клінічних кореляцій між радіологічними та клінічними ознаками. Навіть у межах однієї сім'ї з генетично підтвердженою ІКБГ та подібним патерном кальцифікації на ком-

Т а б л и ц я 1

Основні клінічні ознаки, описані у пацієнтів з хворобою Фара та підтвердженими мутаціями генів PDGFRB, PDGFB або SCL20A2 (13, 27)

Клінічна ознака	Мутація гена PDGFB або PDGFRB	Мутація гена SCL20A2
Головний біль	У 15 осіб із 2 сімей	У 24 осіб із 8 сімей
Атаксія	Немає даних у літературі	У 20 осіб із 6 сімей
Психіатричні розлади	У 8 осіб з 3 сімей	У 28 осіб з 11 сімей
Паркінсонізм	У 4 осіб із 3 сімей	У 54 осіб із 15 сімей
Хорея	У 3 осіб із 1 сім'ї	У 13 осіб із 4 сімей
Кальцифікація, візуалізована на КТ	Базальні ганглії Мозочок Таламус Біла речовина мозку Зубчасті ядра	Базальні ганглії Бліді кулі Таламус Зубчасті ядра Стовбур мозку Біла речовина мозку Скронева частка мозочка

п'ютерних томограмах одні члени мають виражені рухові розлади та психіатричні симптоми, інші є асимптомними [23, 26].

Діагностичні заходи при кальцифікації базальних гангліїв

Немає єдиної думки щодо діагностичних критеріїв ІКБГ. Зазвичай лікар може запідозрити хворобу Фара у разі радіологічної знахідки у вигляді кальцифікації структур мозку, особливо базальних гангліїв [5, 26]. Для підтвердження діагнозу рекомендують дотримуватися певної послідовності дій. По-перше, слід звернути увагу на вік початку клінічних симптомів. У пацієнтів молодше 40 років імовірнішою є вторинна кальцифікація. Важливе значення має ретельно зібраний анамнез щодо токсичних впливів (шкідливі речовини, важкі метали, наркотичні речовини, радіо/хіміотерапія), інфекції ЦНС, метаболічних розладів [26]. Зовнішній огляд допоможе ідентифікувати нейрофіброми та інші фактоматози, дефекти розвитку скелета, такі як вкорочені 4-й та 5-й пальці (розлади парашитоподібних залоз) [20, 25]. Наявні психічні розлади від помірного утруднення концентрації до зміни особистості, психозів або деменції більш характерні для вторинної кальцифікації, але описані також при хворобі Фара [16].

Важливою діагностичною ознакою є радіологічний патерн кальцифікації. Так, незначна білатеральна кальцифікація базальних гангліїв, обмежена переважно блідими кулями, зазвичай є фізіологічною [7]. Можуть залучатися також шишкоподібна залоза, фалькс, арахноїдальні грануляції, хоріоїдальні сплетення. Якщо кальцифікація симетрична та щільна, охоплює таламуси, зубчасті ядра, може залучати стовбур мозку, мозочок, білу речовину мозку, то вона відповідає хворобі Фара [5, 7]. Асиметричні зони кальцифікації можна виявити у ділянках попередніх пошкоджень мозку внаслідок

док травм, хірургічного втручання, ішемічного або геморагічного інсульту [14]. Кальцифікація, спричинена фактоматозами, має специфічний патерн, що дає змогу встановити діагноз (наприклад, субependимальна вузлова кальцифікація при туберозному склерозі або вузликова кальцифікація у мозочку, перивентрикулярних ділянках та хоріоїдальних сплетеннях при нейрофіброматозі) [14]. При вроджених інфекціях ЦНС типовою є перивентрикулярна кальцифікація. Лептоменінгеальна кальцифікація характерна для криптококозу або туберкульозу [4, 9]. Кальциновані гранульоми внаслідок туберкульозу, нейроцистицеркозу або саркоїдозу можуть бути розташовані в будь-яких ділянках мозку, але найтипівіші ділянки — зорова хіазма та шишкоподібна залоза [4, 7].

За наявності кальцифікації структур мозку обов'язково слід заперечити метаболічні розлади, особливо порушення метаболізму кальцію (табл. 2) [20].

Якщо аналізи крові не підтверджують ендокринну дисфункцію та порушення метаболізму, то можна запідозрити ідіопатичну кальцифікацію. Генетичне тестування хвороби Фара нині можливе, але не є доступним рутинно. Якщо є можливість провести таке тестування, то слід дослідити наявність п'яти відомих мутацій [3].

На підставі даних літератури можна запропонувати такі критерії діагнозу ІКБГ:

- двобічна кальцифікація базальних гангліїв, виявлена за допомогою нейровізуалізації. Кальцифікація інших ділянок мозку також може мати місце;
- вік появи симптомів зазвичай на 4-й або 5-й декаді життя;
- прогресуючий характер неврологічної дисфункції (рухові розлади та/або нейропсихіатричні вияви);
- відсутність біохімічних порушень та соматичних ознак, які вказують на мітохондріальні або метаболічні хвороби, інші системні розлади;

Т а б л и ц я 2

Зміни показників крові у разі розладів метаболізму кальцію (20)

Розлад	Кальцій	Фосфати	Паратгормон	Кальцитріол
Гіпаратиреоз	Знижений	Підвищений	Знижений	Знижений
Псевдогіпаратиреоз	Знижений	Підвищений	Знижений	Підвищений
Псевдо-псевдогіпаратиреоз	Норма	Норма	Норма	Норма

- відсутність інфекційних, токсичних і травматичних чинників;
- сімейна історія відповідає автосомно-домінантному типу успадкування.

Лікування

Не існує лікування, яке могло б сповільнити прогресування хвороби. Спроби зменшити накопичення кальцію або виведення його з речовини мозку були невдалими. Описано використання етидронату натрію в одного хворого з досягненням симптоматичного поліпшення, але без радіологічних змін [26]. Використання німодипіну, ЦНС-специфічного блокатора кальцієвих каналів, виявилось неефективним [23].

Якщо має місце симптоматична або вторинна кальцифікація базальних гангліїв, то потрібно лікувати основне захворювання. Пацієнти з хворобою Фара після встановлення діагнозу підлягають динамічному спостереженню неврологом для моніторингу появи нових симптомів та прогресу хвороби. Для поліпшення адаптації та якості життя хворих використовують немедикаментозну терапію (фізичну терапію та ерготерапію) [25].

Медикаментозна терапія є симптоматичною. Основною метою корекції є зменшення виявів рухових розладів. Пацієнтам із симптомами паркінсонізму рекомендують призначати препарати леводопи. Агоністи дофамінових рецепторів можуть погіршувати стан пацієнтів з ІКБГ [26]. Деякого поліпшення у пацієнтів з дистонією можна досягти призначенням тригексифеніду або лікуванням фокальних симптомів за допомогою введення ботулотоксину [23, 26]. Симптоми хореї контролюють призначенням сульпіриду або тетрабеназину. Хворим з психічними розладами можна призначати антипсихотичні засоби та антидепресанти [16]. Поліпшення розуміння генетичної складової патогенезу хвороби Фара сприятиме появі нових можливостей лікування.

Клінічний випадок

Пацієнтка С., 62 роки, не працює, в минулому — бухгалтер, мешканка м. Києва. Госпіталізована в плановому порядку у супроводі доньки з діагнозом: Дисциркуляторна енцефалопатія переважно у судинах вертебробазиллярного басейну з вестибуло-атактичними порушеннями. Скарги при госпіталізації на зниження пам'яті на поточні події, утруд-

нення мови у вигляді складнощів при підборі слів, а також «відривчасту» мову, періодичну хиткість при ході. Вважає себе хворою близько 3 років, останні 6 міс проблеми з мовою стали помітнішими, що обмежує соціальні контакти. Страждає на гіпертонічну хворобу, приймає еналаприл. Прооперована з приводу катаракти правого ока 3 роки тому. Травм, інших операцій, перенесених інфекцій в анамнезі (окрім вітряної віспи у дитинстві) не було.

Неврологічний стан при госпіталізації: пацієнтка притомна, орієнтована в місці, часі та власній особистості. Елементи амнестичної афазії. Мова скандована. Пам'ять на поточні події знижена. Зіниці D = S, фотореакції збережені. Рухи очних яблук не обмежені. Спонтанний горизонтальний ністагм. Обличчя симетричне, ковтання і фонація не порушені. Язик по середній лінії. Сила в кінцівках — 5 балів. Тонус не змінений. Рефлекси з кінцівок поз'явлені, D = S. Патологічних рефлексів немає. Чутливість не порушена. Координаторні проби (пальце-носову, п'яtkово-колінну) виконує чітко. В позі Ромберга хитається, хода атактична. Менінгеальних знаків немає. Функції тазових органів контролює.

Аналіз крові: гемоглобін — 128 г/л, еритроцити — $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $8,51 \cdot 10^9$ /л (еозинофіли — 1%, паличкоядерні — 1%, сегментоядерні — 63%, лімфоцити — 27%, моноцити — 8%), тромбоцити — $250 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 12 мм/год. Глюкоза в крові — 5,8 ммоль/л.

Дослідження крові на ВІЛ — негативне.

На очному дні: гіпертонічна ангіопатія сітківки.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку — підвищення сигналу на T2WI та FLAIR у зоні підкіркових ядер та центральних відділів півкуль мозочка, які на T1WI не візуалізуються (рис. 1).

Пацієнтці проведено КТ головного мозку. Виявлено симетричну кальцифікацію підкіркових ядер, білої речовини, кори головного мозку, білої речовини та зубчастих ядер мозочка (рис. 2).

Після радіологічного підтвердження накопичення кальцію у підкіркових гангліях та зубчастих ядрах для заперечення їх вторинної кальцифікації проведено оцінку метаболізму кальцію.

Кальцій загальний — 2,51 ммоль/л (норма — 2,2—2,55 ммоль/л), кальцій іонізований — 1,28 ммоль/л (норма — 1,16—1,32 ммоль/л), фосфор — 1,18 ммоль/л (норма — 0,81—1,45 ммоль/л) паратгормон — 61,9 пг/мл

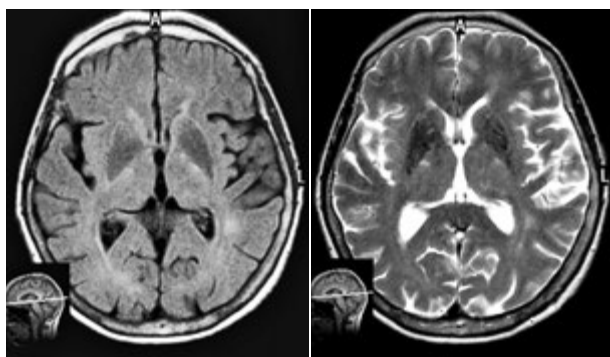


Рис. 1. МРТ головного мозку

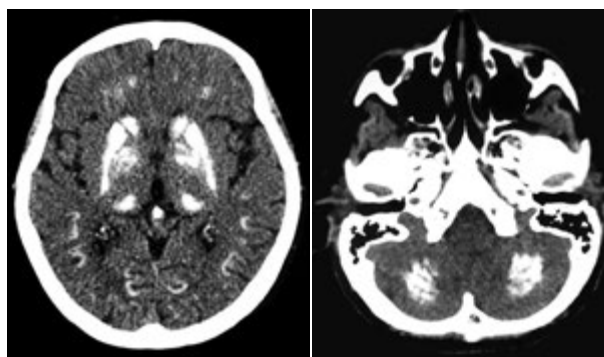


Рис. 2. КТ головного мозку

(норма — 15,0—65,0 пг/мл), 1,25-дигідроксивітамін D — 28,0 нг/мл (норма \geq 30 нг/мл).

Діагноз хвороби Фара встановлено відповідно до критеріїв: прогресуючий перебіг (протягом 3 років), початок на 5-й декаді життя, наявність клінічних ознак (комбінації когнітивних порушень і мозочкових розладів) та радіологічних (симетрична кальцифікація базальних гангліїв, білої речовини та зубчастих ядер мозочка, білої речовини та кори головного мозку) ознак за відсутності метаболічних, інфекційних, токсичних і травматичних чинників.

Конфлікту інтересів немає.

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

З огляду на автосомно-домінантний тип наслідування генних мутацій ІКБГ уточнено сімейний анамнез. Мати хворої померла рано від раку молочної залози, батька вона не знала. У пацієнтки є син та донька, які клінічно здорові. Однак після рекомендації провести КТ головного мозку в сина виявили симетричну кальцифікацію базальних гангліїв, що підтверджує діагноз хвороби Фара.

Пацієнтку виписано з відділення без значної динаміки. Рекомендоване динамічне спостереження у невролога її та сина.

Література

- Anheim M., López-Sánchez U., Giovannini D. et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial braincalcification // *J. Neurol.* — 2016. — Vol. 263. — P. 1559—1564.
- Batla A., Bhatia K. P. A new gene for Fahr's syndrome — PDGF-B // *Mov Disord.* — 2014. — Vol. 29. — P. 307—317.
- Batla A., Tai X. Y., Schottlaender L. et al. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2017. — Vol. 37. — P. 1—10.
- Bernaerts A., Vanhoenacker F. M., Parizel P. M. et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings // *Eur Radiol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 1876—1890.
- Boller F., Boller M., Gilbert J. Familial idiopathic cerebral calcifications // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1977. — Vol. 40. — P. 280—285. DOI: 10.1136/jnnp.40.3.280.
- Chen W.-J., Yao X.-P., Zhang Q.-J. et al. Novel SLC20A2 mutations identified in southern Chinese patients with idiopathic basal ganglia calcification // *Gene.* — 2013. — Vol. 529. — P. 159—162.
- Daghighi M. H., Rezaei V., Zarrintan S. et al. Intracranial physiological calcifications in adults on computed tomography in Tabriz, Iran // *Folia Morphol (Warsz).* — 2007. — Vol. 66. — P. 115—119.
- Dai X., Gao Y., Xu Z. et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21.1-q11.23 for idiopathic basal ganglia calcification // *Am. J. Med.* — Genet B Neuropsychiatr Genet. — 2010. — Vol. 153B. — P. 1305—1310. DOI: 10.1002/ajmg.b.31102.
- Donzuso G., Mostile G., Nicoletti A., Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features // *Neurol Sci.* — 2019 Jul 2.
- Duckett S., Galle P., Escourrolle R. et al. Presence of zinc, aluminum, magnesium in striopallidodentate (SPD) calcifications (Fahr's disease): electron probe study // *Acta Neuropathol.* — 1977. — Vol. 38. — P. 7—10.
- Fahr T. Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße // *Zentralbl Allg Pathol.* — 1930. — Vol. 50. — P. 129—133.
- Geschwind D. H., Logvinov M., Stern J. M. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease) // *Am. J. Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 65. — P. 764—772.
- Hsu S. C., Sears R. L., Lemos R. R. et al. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification // *Neurogenetics.* — 2013. — Vol. 14. — P. 11—22.
- Kazis A. D. Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome // *Acta Neurol. Scand.* — 2009. — Vol. 71. — P. 206—211.
- Keller A., Westenberger A., Sobrido M. J. et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice // *Nat. Genet.* — 2013. — Vol. 45. — P. 1077—1082.
- König P. Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis // *Biol. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 25. — P. 459—468.
- Kostić V. S., Lukić-Ječmenica M., Novaković I. et al. Exclusion of linkage to chromosomes 14q, 2q37 and 8p21.1-q11.23 in a Serbian family with idiopathic basal ganglia calcification // *J. Neurol.* — 2011. — Vol. 258. — P. 1637—1642.
- Manyam B. V., Bhatt M. H., Moore W. D. et al. Bilateral striopallidodentate calcinosis: cerebrospinal fluid, imaging, and electrophysiological studies // *Ann. Neurol.* — 1992. — Vol. 31. — P. 379—384.
- Marx S. J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1863—1875.
- Nicolas G., Pottier C., Maltête D. et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80. — P. 181—187.
- Oliva M., Capaldo G., D'Amico A. et al. A novel SLC20A2 gene mutation causing primary familial brain calcification in an Ukrainian patient // *Neurol Sci.* — 2019. — Vol. 40 (6). — P. 1283—1285.
- Pistacchi M., Gioulis M., Sanson F., Marsala S. M. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review // *Folia Neuropathol.* — 2016. — Vol. 54 (3). — P. 282—294.
- Ramos E. M., Roca A., Chumchim N. et al. Primary familial brain calcification caused by a novel homozygous MYORG mutation in

- a consanguineous Italian family // *Neurogenetics*. — 2019. — Vol. 20 (2). — P. 99—102. DOI: 10.1007/s10048-019-00571-8.
25. Saleem S., Aslam H. M., Anwar M. et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2013. — N 8 (8). — P. 156. doi: 10.1186/1750-1172-8-156.
26. Tai X. Y., Batla A. Fahr's disease: current perspectives // *Orphan Drugs: Research and Reviews*. — 2015. — N 5. — P. 43—49.
27. Volpato C. B., De Grandi A., Buffone E. et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family // *J. Mol. Neurosci.* — 2009. — Vol. 39. — P. 346—353. DOI: 10.1007/s12031-009-9287-3.
28. Yamada M., Tanaka M., Takagi M. et al. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan // *Neurology*. — 2014. — Vol. 82. — P. 705—712.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО¹, С. В. ДЕРКАЧ², С. Р. ПЕЛЕШОК²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Киевская городская клиническая больница №3

Болезнь Фара. Обзор литературы и собственное клиническое наблюдение

Кальцификация базальных ганглиев — радиологическая находка, которую часто обнаруживают вторично к целому ряду причин или условий физиологического старения мозга. По данным литературы, ее частота значительно варьирует, что обусловлено отсутствием масштабных популяционных исследований распространенности кальцификации, а также значительным старением населения. Клинические проявления кальцификации базальных ганглиев разнообразны. Паттерны нейровизуализационных находок отличаются в описаниях клинических случаев.

Идиопатическая кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара) — заболевание, вызванное мутациями определенных генов, имеет клинические и радиологические особенности. Поскольку это редкое заболевание, все выводы о заболевании основываются на описаниях отдельных клинических случаев, а диагностические критерии являются предметом дискуссии. В литературных источниках отсутствует четкое понимание того, какую кальцификацию базальных ганглиев можно считать болезнью Фара, а какую нет. Не существует четких дифференциально-диагностических критериев заболевания. Спектр генетических мутаций постоянно пополняется. Частыми клиническими проявлениями болезни Фара, по данным литературы, являются двигательные расстройства, которые проявляются в виде паркинсонизма, хореи, тремора, дистонии, атетоза и орофациальной дискинезии. Другими признаками являются когнитивные и психические нарушения, мозжечковые симптомы, расстройства походки, нарушение речи, пирамидные знаки, чувствительные нарушения и мигренозная головная боль. Дискуссионными являются подходы к лечению данной патологии.

Приведен обзор литературы, посвященный идиопатической кальцификации базальных ганглиев, описаны ее генетические особенности, клинические проявления и радиологические признаки. Предложены дифференциально-диагностические критерии заболевания в соответствии с современными данными литературы. Приведено собственное клиническое наблюдение пациентки с болезнью Фара.

Ключевые слова: идиопатическая кальцификация базальных ганглиев, болезнь Фара, синдром Фара, прогрессирующий идиопатический стрио-паллидо-дентатный кальциноз.

L. V. PANTELEIENKO¹, S. V. DERKACH², S. R. PELESHOK²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital N 3

Fahr's disease. Literature review and clinical case observation

Calcification of basal ganglia is a radiological finding that is often secondary to a variety of conditions or physiological aging of the brain. According to the literature data, its frequency varies greatly due to the lack of modern large-scale population studies of the prevalence of calcification, as well as significant aging of the population. Clinical manifestations of basal ganglia calcification are variable. Patterns of neuroimaging findings also differ in clinical case descriptions.

Idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) is a disease, caused by mutations of certain genes, that has specific clinical and radiological features. Since it is a rare disease, all conclusions about the disease are based on descriptions of single clinical cases and diagnostic criteria for the disease remain a debatable issue. Nowadays, there is no clear understanding of what basal ganglia calcification can be considered as Fahr's disease. There are no clear differential diagnostic criteria for the disease, and the described spectrum of genetic mutations is constantly being updated. The most common clinical manifestations of Fahr's disease, according to literature data, are movement disorders, which are manifested in the form of parkinsonism, chorea, tremor, dystonia, athetosis and orofacial dyskinesia. Other signs include cognitive and psychiatric disorders, cerebellar symptoms, gait disorders, speech disorders, pyramidal signs, sensitive disorders and migraine headaches. Possible approaches to the treatment of this pathology remain debatable.

This article presents a review of the literature on idiopathic basal ganglia calcification, describes its genetic features, clinical manifestations, and radiological findings. Differential — diagnostic criteria of the disease according to the current literature data are offered and clinical case observation of the patient with Fahr's disease is given.

Key words: Fahr's disease, Fahr's syndrome, idiopathic basal ganglia calcification, strio-pallido-dentate calcinosis.



О. І. КАЛЬБУС

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Статеві-вікові особливості поширеності міастенії в окремих регіонах України

Мета — вивчити показники поширеності міастенії серед дорослого населення в окремих регіонах України з урахуванням віку та статі.

Матеріали і методи. Для аналізу показників здоров'я населення, пов'язаного з міастенією, зокрема поширеності міастенії та інвалідності, використано медико-статистичний метод з розрахунком відносних загальних показників, стандартизованих показників і показників наочності. Для вивчення особливостей поширеності міастенії в Україні застосовано епідеміологічний метод вивчення захворюваності. Дані щодо випадків міастенії, зареєстрованих на певній території, отримані шляхом запиту до відповідного обласного департаменту (управління) охорони здоров'я.

Результати. За період дослідження (2014) у 10 областях середньорічний рівень загальної захворюваності на міастенію становив 5,16 (95% довірчий інтервал (ДІ) 4,79—5,53) на 100 тис. населення. Найвище значення показника відзначено серед жінок віком < 60 років — 7,38 (95% ДІ 6,68—8,08) на 100 тис. населення, найменший — серед чоловіків цієї вікової групи — 2,16 (95% ДІ 1,78—2,55) на 100 тис. населення ($p < 0,001$). Серед осіб віком ≥ 60 років різницю між статями не виявлено в усіх областях ($p > 0,05$). Перевищення показника поширеності міастенії серед осіб жіночої статі над таким серед осіб чоловічої статі зафіксовано в усіх досліджених областях як в обох вікових групах, так серед осіб віком < 60 років ($p < 0,05$). Середньообласний рівень поширеності генералізованої форми міастенії становив 4,36 (95% ДІ 4,03—4,70) на 100 тис. населення та суттєво перевищував ($p < 0,001$) поширеність очної (0,64 (95% ДІ 0,51—0,77) на 100 тис. населення) та неуточної (0,18 (95% ДІ 0,11—0,25) на 100 тис. населення) форм. Жінки мають більший відносний ризик виникнення зазначеної патології порівняно з чоловіками (2,39 (95% ДІ 2,03—2,8)).

Висновки. Поширеність міастенії в Україні є нижчою порівняно з іншими країнами, що може свідчити про недостатній рівень діагностики та обліку хворих з цієї нозологією.

Ключові слова: міастенія, епідеміологія, поширеність, захворюваність, вік, стать.

Міастенія — рідкісне автоімунне захворювання з невизначеною етіологією, яке характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення автоантитіл до рецепторів ацетилхоліну або до специфічного ферменту — м'язово-специфічної тирозинкінази. Це призводить до патологічної втомлюваності та слабкості скелетної мускулатури [5, 7, 8].

У більшості випадків міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність та слаб-

кість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [4, 7, 8].

За даними різних досліджень, захворюваність на міастенію становить від 1,7 до 30,0 випадків на 100 тис. населення на рік, у США — 20 випадків на 100 тис. населення на рік. Поширеність захворювання варіює від 10 до 20 випадків на 100 тис. населення на рік, поступово зростаючи протягом останнього десятиліття переважно серед літніх осіб, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах та поліпшення прогнозу захворювання [9—13]. Офіційних даних щодо захворюваності та поширеності міастенії в Україні немає.

© О. І. Кальбус, 2019

Мета роботи — вивчити показники поширеності міастенії серед дорослого населення в окремих регіонах України з урахуванням віку та статі.

Матеріали і методи

У дослідженні використано біостатистичний метод для підтвердження репрезентативності вибіркової сукупності та статистичної обробки даних.

Для аналізу показників здоров'я населення, пов'язаного з міастенією, зокрема поширеності міастенії та інвалідності, застосували медико-статистичний метод з розрахунком відносних загальних показників, стандартизованих показників і показників наочності. Розрахунок зазначених показників проводили за загальновідомими формулами [2].

Для вивчення особливостей поширеності міастенії в Україні використали епідеміологічний метод вивчення захворюваності.

Дизайн дослідження — описове крос-секційне.

Для аналізу поширеності міастенії в Україні розраховували:

- коефіцієнт загальної захворюваності (поширеності) міастенії в певному регіоні та в цілому (на 100 тис. населення);
- спеціальні показники: поширеність міастенії у вікових групах (працездатне (< 60 років) і старше (\geq 60 років) населення), серед осіб різної статі та міського і сільського населення;
- показники наочності коефіцієнтів (% щодо показника порівняння).

Поширеність (загальну захворюваність) міастенії, як загалом, так і в окремих групах населення, розраховували за загальноприйнятою формулою як відношення усіх зареєстрованих захворювань за календарний рік (виявлених як у поточному році, так і в попередні роки) до середньорічної чисельності населення, помножене на 100 000.

Дані щодо випадків міастенії, зареєстрованих на певній території, отримано шляхом запиту до відповідного обласного департаменту (управління) охорони здоров'я, інформацію щодо середньорічної чисельності населення в цілому та в окремих групах — за даними збірника Державної служби статистики України щодо розподілу постійного населення країни за статтю та віком на 1 січня 2015 р. [3].

Ми мали змогу розраховувати лише показники загальної захворюваності (поширеності), оскільки інформації для розрахунку первинної захворюваності було недостатньо через відсутність даних щодо вперше зареєстрованих випадків міастенії за календарний рік.

Нерівномірність статевого складу порівнюваних груп елімінували за допомогою прямого методу стандартизації [2]. Стандартизацію показників за статтю проведено прямим методом відповідно до вікової структури української популяції станом на 2001 р. (за даними Держкомстату України: «Результати Всеукраїнського перепису населення 2001 р.» [6]).

Для розподілу обстежених випадків на однорідні групи проведено кластерний аналіз за ієрархічним алгоритмом кластеризації з процедурою побудови дендрограм та за допомогою методу k-середніх.

Дослідження поширеності міастенії в Україні виконано на вибірковій сукупності із 10 областей України (табл. 1). Загальна кількість осіб, які, за даними офіційної статистики, проживали на досліджуваних територіях на 1 січня 2015 р. [3], становила 14 594 929 (34,13% чисельності загальної популяції України).

При обсязі генеральної сукупності 42 759 661 осіб (чисельність населення України станом на 01.01.2015 р.) обсяг необхідної вибірки за припус-

Т а б л и ц я 1

Кількість хворих та загальна захворюваність на міастенію в Україні (2014)

Область	Абсолютна кількість	На 100 тис. населення (95 % ДІ)	Різниця щодо середнього показника, %
Вінницька	75	4,65 (3,59—5,70)	-9,98
Волинська	31	2,97 (1,93—4,02)	-42,36*
Дніпропетровська	220	6,70 (5,81—7,58)	+29,79*
Запорізька	101	5,70 (4,59—6,82)	+10,52
Івано-Франківська	49	3,54 (2,55—4,54)	-31,31*
Кіровоградська	47	4,78 (3,41—6,14)	-7,45
Миколаївська	71	6,09 (4,67—7,5)	+17,96
Полтавська	87	5,99 (4,73—7,24)	+15,98
Чернівецька	34	3,74 (2,48—5,00)	-27,54*
Чернігівська	42	3,96 (2,76—5,15)	-23,31
Усього/середній показник	757	5,16 (4,79—5,53)	-

* Статистично значуща різниця щодо середнього показника у загальній вибірці за критерієм Стьюдента для відносних величин ($p < 0,05$).

тимості 5% похибки становить 400 осіб (згідно з підходом В. І. Паніотто та співавт.).

Отже, залучена у дослідження вибірка сукупність є цілком достатньою і репрезентативною за кількісним складом для визначення закономірностей поширеності міастенії в Україні.

Репрезентативність за якісним складом забезпечувалася тим, що у вибірці кратно представлені всі регіони України: Південний — Запорізька, Миколаївська та частково Дніпропетровська області, Північний — Чернігівська та частково Волинська області, Центральний — Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська та Полтавська області, Західний — Волинська, Чернівецька та Івано-Франківська області, Східний — частково Дніпропетровська та Запорізька області.

Результати та обговорення

За період дослідження (2014) у 10 областях на міастенію хворіли 757 осіб. Середньорічний рівень загальної захворюваності становив 5,16

(95% довірчий інтервал (ДІ) 4,79—5,53) на 100 тис. населення (від 2,97 до 6,09 на 100 тис. населення відповідно у Волинській та Миколаївській обл.) (див. табл. 1).

Поширеність міастенії значно відрізнялася залежно від області. Статистично значущо ($p < 0,05$) нижчі за середній рівень зафіксовано показники у Волинській області (на 42,36%), Івано-Франківській (на 31,31%) і Чернівецькій (на 27,54%) областях, вищі — у Дніпропетровській області (на 29,79%).

При аналізі статево-вікових закономірностей загальної захворюваності населення на міастенію (табл. 2) встановлено, що найвищий рівень був серед жінок віком < 60 років — 7,38 (95% ДІ 6,68—8,08) на 100 тис. населення, найменший — серед чоловіків цієї вікової групи (2,16 (95% ДІ 1,78—2,55) на 100 тис. населення, $p < 0,001$). У віці ≥ 60 років за статтю розбіжностей не виявлено на всіх досліджених територіях ($p > 0,05$).

Загалом серед обстежених жінок показник поширеності міастенії становив 7,09 (95% ДІ

Таблиця 2

Кількість хворих та рівень загальної захворюваності на міастенію в Україні залежно від статі та віку (2014)

Область	Стать	< 60 років		≥ 60 років		Разом	
		Абс.	на 100 тис. (95% ДІ)	Абс.	на 100 тис. (95% ДІ)	Абс.	на 100 тис. (95% ДІ)
Вінницька	Ч	12	1,97 (0,86—3,08)	10	7,67 (2,92—12,43)	22	2,97 (1,73—4,22)
	Ж	33	5,29 (3,48—7,09)**	20	8,34 (4,68—11,99)	53	6,14 (4,48—7,79)*
Волинська	Ч	4	0,94 (0,02—1,86)*	4	6,16 (0,12—12,21)	8	1,63 (0,50—2,76)*
	Ж	19	4,42 (2,43—6,41)**	4	3,34 (0,07—6,61)	23	4,18 (2,47—5,89)**
Дніпропетровська	Ч	26	2,09 (1,29—2,90)	31	12,21 (7,91—16,51)*	57	3,81 (2,82—4,8)
	Ж	109	8,39 (6,82—9,97)#	54	11,28 (8,27—14,29)*	163	9,17 (7,76—10,58)**
Запорізька	Ч	22	3,32 (1,93—4,70)	12	8,4 (3,65—13,15)	34	4,22 (2,80—5,64)
	Ж	54	7,8 (5,72—9,88)*	13	4,87 (2,22—7,51)	67	6,98 (5,31—8,66)*
Івано-Франківська	Ч	14	2,51 (1,20—3,83)	2	2,11 (0,81—5,03)*	16	2,45 (1,25—3,66)
	Ж	28	5 (3,15—6,85)**	5	2,99 (0,37—5,61)*	33	4,53 (2,99—6,08)**
Кіровоградська	Ч	4	1,09 (0,02—2,17)	4	4,87 (0,10—9,65)	8	1,79 (0,55—3,03)
	Ж	33	8,74 (5,76—11,72)#	6	4,03 (0,81—7,25)	39	7,41 (5,08—9,73)#
Миколаївська	Ч	13	2,9 (1,32—4,47)	5	5,58 (0,69—10,48)	18	3,34 (1,80—4,89)
	Ж	43	9,27 (6,50—12,05)#	10	6,18 (2,35—10,01)	53	8,47 (6,19—10,76)#
Полтавська	Ч	14	2,58 (1,23—3,93)	9	7,51 (2,6—12,42)	23	3,47 (2,05—4,89)
	Ж	56	10,02 (7,4—12,65)#	8	3,64 (1,12—6,17)	64	8,22 (6,21—10,24)#
Чернівецька	Ч	5	1,38 (0,17—2,59)	2	3,13 (-1,21—7,47)	5	1,17 (0,14—2,20)*
	Ж	23	6,21 (3,67—8,74)#	6	5,45 (1,09—9,81)	29	6,03 (3,84—8,23)#
Чернігівська	Ч	7	1,82 (0,47—3,17)	0	0 (0—0)	9	1,89 (0,66—3,13)
	Ж	28	7,1 (4,47—9,73)#	5	2,81 (0,35—5,28)*	33	5,77 (3,80—7,74)#
Усього/ Середній показник	Ч	121	2,16 (1,78—2,55)	79	6,97 (5,43—8,51)	200	2,97 (2,56—3,38)
	Ж	426	7,38 (6,68—8,08)#	131	6,26 (5,19—7,34)	557	7,09 (6,50—7,67)#

* Статистично значуща різниця щодо середнього показника у загальній вибірці ($p < 0,05$).

Статистично значуща різниця щодо відповідного показника чоловіків ($p < 0,05$).

6,5—7,67) на 100 тис. населення, тоді як у чоловіків був суттєво меншим ($p < 0,001$) — 2,97 (95 % ДІ 2,56—3,38) на 100 тис. населення (рис. 1). Різниця між поширеністю міастенії за статтю становить 4,12 (95 % ДІ 3,4—4,83) на 100 тис. населення. У середньому цей показник у жінок перевищує показник у чоловіків у 2,39 разу (від 1,66 разу у Запорізькій області до 5,14 разу у Чернівецькій області, $p < 0,05$).

Серед жінок поширеність міастенії була статистично значуще меншою за середньообласний показник у Волинській (на 40,97 %; $p = 0,002$) та Івано-Франківській областях (на 36,01 %; $p = 0,003$) і більшою — у Дніпропетровській області (на 29,45 %; $p = 0,007$). Серед чоловіків поширеність міастенії була статистично значуще меншою за середньообласний показник у Волинській області (на 45,07 %; $p = 0,029$) та Чернівецькій (на 60,50 %; $p = 0,002$).

Перевищення показника поширеності міастенії серед осіб жіночої статі над таким серед чоловіків відзначено в усіх досліджених областях як в обох вікових групах, так і серед осіб віком < 60 років ($p < 0,05$). Статеві розбіжності за рівнем загальної захворюваності на міастенію зафіксовано серед осіб віком < 60 років: показник у жінок перевищував показник у чоловіків в 1,99—4,70 разу.

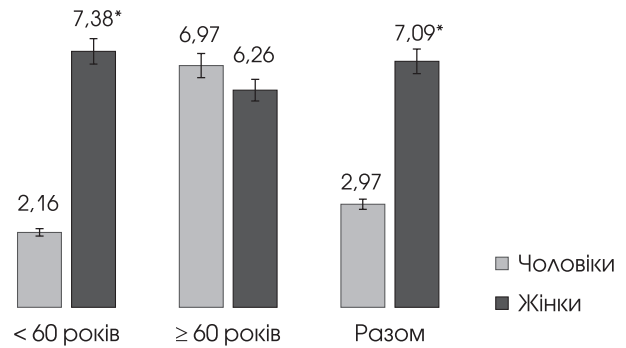
При аналізі статево-вікових відношень шансів (ВШ) установлено, що в усіх вікових групах жінки мали більший шанс виникнення зазначеної патології порівняно з чоловіками: ВШ 2,39 (95 % ДІ 2,03—2,8), особливо серед осіб працездатного віку (< 60 років): ВШ 3,42 (95 % ДІ 2,79—4,18).

Аналіз ВШ дає підставу стверджувати, що жіночу стать можна вважати чинником ризику виникнення міастенії у населення України (рис. 2).

Загалом значна варіабельність розподілу випадків за місцем проживання, віком та статтю може бути зумовлена різними підходами до організації надання медичної допомоги і, відповідно, до повноти та якості системи обліку в різних областях України.

Середньообласний рівень поширеності генералізованої форми міастенії становив 4,36 (95 % ДІ 4,03—4,7) на 100 тис. населення та суттєво перевищував ($p < 0,001$) поширеність очної (0,64 (95 % ДІ 0,51—0,77) на 100 тис. населення) та неуточної (0,18 (95 % ДІ 0,11—0,25) на 100 тис. населення) форм як серед усіх обстежених, так і в окремих категоріях (рис. 3; табл. 3).

Генералізованій формі захворювання притаманні більші розбіжності за територіальними, віковими та статевими категоріями як у цілому, так і в окремих областях. Так, серед усіх обстежених у жінок поширеність генералізованої міастенії становила 6,17 (95 % ДІ 5,62—6,72) на 100 тис. населення, у чоловіків — 2,26 (95 % ДІ 1,90—2,62) на 100 тис. населення, різниця за статтю — 3,91 (95 % ДІ 3,26—4,57) на 100 тис. населення



* Статистично значуща різниця щодо чоловіків ($p < 0,001$; критерій Стьюдента для відносних величин)

Рис. 1. Середньообласний рівень поширеності міастенії в 2014 р. залежно від віку та статі (на 100 тис. населення та 95 % ДІ)

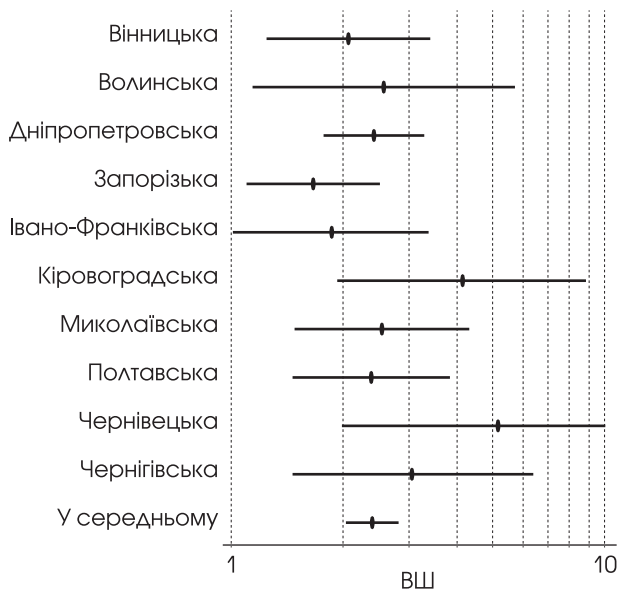
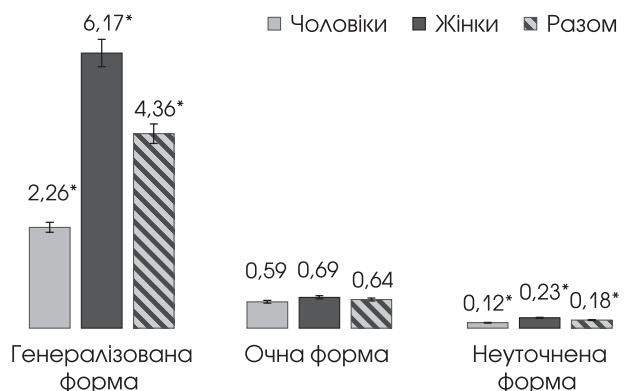


Рис. 2. Відношення шансів жінок порівняно з чоловіками щодо наявності міастенії в областях України (2014)



* Статистично значуща різниця щодо очної форми ($p < 0,001$; критерій Стьюдента для відносних величин).

Рис. 3. Середньообласний рівень поширеності міастенії в 2014 р. залежно від форми захворювання (на 100 тис. населення та 95 % ДІ)

Т а б л и ц я 3

Рівень загальної захворюваності на міастенію в Україні в 2014 р. залежно від форми захворювання за територіальними, віковими та статевими категоріями, на 100 тис. населення (95 % ДІ)

Область	Разом	Місто	Село	Жінки	Чоловіки	< 60 років	≥ 60 років
Генералізована форма							
Вінницька	4,18 (3,18—5,18)	0,99 (0,30—1,68)	7,4 (5,51—9,28)*	5,67 (4,08—7,26)	2,43 (1,31—3,56)*	3,32 (2,31—4,34)	7,02 (4,32—9,72)*
Волинська	2,69 (1,69—3,69)	2,22 (0,97—3,48)	3,2 (1,63—4,76)	3,82 (2,19—5,45)	1,43 (0,37—2,49)*	2,45 (1,4—3,5)	3,79 (0,98—6,60)
Дніпро-петровська	5,9 (5,06—6,73)	6,18 (5,25—7,11)	4,45 (2,67—6,23)	8,22 (6,88—9,55)	3,14 (2,24—4,04)*	4,68 (3,84—5,52)	10,1 (7,8—12,4)*
Запорізька	4,36 (3,39—5,34)	3,68 (2,66—4,70)	6,64 (4,13—9,14)*	5,63 (4,13—7,13)	2,85 (1,69—4,02)*	4,28 (3,18—5,38)	4,63 (2,55—6,72)
Івано-Франківська	2,75 (1,88—3,63)	2,35 (1,12—3,58)	3,06 (1,84—4,29)	3,85 (2,42—5,27)	1,53 (0,58—2,48)*	2,95 (1,95—3,96)	1,91 (0,24—3,58)
Кіровоградська	4,21 (2,92—5,50)	3,61 (2,10—5,12)	5,2 (2,86—7,54)	6,46 (4,29—8,63)	1,56 (0,41—2,72)*	4,17 (2,70—5,64)	4,33 (1,65—7,01)
Миколаївська	5,33 (4,00—6,65)	5,32 (3,71—6,92)	5,35 (3,01—7,70)	7,67 (5,50—9,85)	2,6 (1,24—3,96)*	5,37 (3,87—6,88)	5,17 (2,36—7,98)
Полтавська	4,65 (3,54—5,76)	5,09 (3,60—6,58)	3,95 (2,3—5,6)	6,68 (4,87—8,50)	2,26 (1,12—3,41)*	5,26 (3,91—6,62)	2,65 (0,92—4,38)*
Чернівецька	2,87 (1,76—3,97)	2,6 (0,99—4,2)	3,07 (1,56—4,57)	4,58 (2,66—6,49)	0,94 (0,02—1,86)*	2,87 (1,64—4,09)	2,87 (0,35—5,39)
Чернігівська	3,63 (2,48—4,78)	4,04 (2,52—5,56)	2,91 (1,19—4,62)	5,42 (3,51—7,33)	1,47 (0,38—2,56)*	4,11 (2,69—5,54)	2,23 (0,45—4,02)
Усього / Середній показник	4,36 (4,03—4,70)	4,26 (3,84—4,68)	4,56 (3,98—5,13)	6,17 (5,62—6,72)	2,26 (1,90—2,62)*	4,07 (3,70—4,44)	5,4 (4,59—6,20)*
Очна форма							
Вінницька	0,5 (0,15—0,84)	0,25 (-0,10—0,59)	0,75 (0,15—1,35)	0,46 (0,01—0,92)	0,54 (0,01—1,07)	0,32 (0,01—0,64)	1,08 (0,02—2,14)
Волинська	0,19 (-0,07—0,46)	0,19 (-0,18—0,55)	0,2 (-0,19—0,59)	0,18 (-0,17—0,54)	0,2 (-0,2—0,6)	0,23 (-0,09—0,56)	0 (0—0)
Дніпро-петровська	0,82 (0,51—1,14)	0,69 (0,38—1,01)	1,48 (0,46—2,51)	0,96 (0,50—1,41)	0,67 (0,25—1,08)	0,63 (0,32—0,94)	1,5 (0,61—2,39)
Запорізька	1,36 (0,82—1,90)	1,33 (0,71—1,94)	1,47 (0,29—2,65)	1,36 (0,62—2,09)	1,37 (0,56—2,17)	1,33 (0,71—1,94)	1,46 (0,29—2,63)
Івано-Франківська	0,43 (0,09—0,78)	0,34 (-0,13—0,80)	0,51 (0,01—1,01)	0,41 (-0,05—0,88)	0,46 (-0,06—0,98)	0,36 (0,01—0,71)	0,76 (-0,29—1,82)
Кіровоградська	0,1 (-0,1—0,3)	0 (0—0)	0,27 (-0,26—0,81)	0,19 (-0,18—0,56)	0 (0—0)	0,13 (-0,13—0,40)	0 (0—0)
Миколаївська	0,77 (0,27—1,28)	0,51 (0,01—1,00)	1,34 (0,17—2,51)	0,8 (0,1—1,5)	0,74 (0,01—1,47)	0,77 (0,20—1,34)	0,8 (-0,31—1,90)
Полтавська	0,83 (0,36—1,30)	1,02 (0,35—1,68)	0,54 (-0,07—1,15)	0,9 (0,23—1,57)	0,75 (0,09—1,42)	0,54 (0,11—0,98)	1,77 (0,35—3,18)
Чернівецька	0,33 (-0,04—0,71)	0,26 (-0,25—0,77)	0,38 (-0,15—0,91)	0,62 (-0,08—1,33)	0 (0—0)	0,27 (-0,11—0,65)	0,57 (-0,55—1,70)
Чернігівська	0,19 (-0,07—0,46)	0,15 (-0,14—0,44)	0,26 (-0,25—0,78)	0 (0—0)	0,42 (-0,16—1,00)	0,26 (-0,10—0,61)	0 (0—0)
Усього / Середній показник	0,64 (0,51—0,77)	0,61 (0,45—0,77)	0,71 (0,48—0,94)	0,69 (0,50—0,87)	0,59 (0,41—0,78)	0,55 (0,41—0,68)	0,99 (0,65—1,34)*

* Статистично значуща різниця щодо відповідного показника порівняння (за поселенням, статтю чи віком; $p < 0,05$).

Таблиця 4

Стандартизовані за статтю показники поширеності міастенії в Україні в 2014 р. залежно від форми захворювання (на 100 тис. населення)

Область	Усі форми		Генералізована форма		Очна форма	
	На 100 тис. (95 % ДІ)	Різниця щодо середнього показника, %	На 100 тис. (95 % ДІ)	Різниця щодо середнього показника, %	На 100 тис. (95 % ДІ)	Різниця щодо середнього показника, %
Вінницька	9,11 (7,63—10,59)	-9,67	8,11 (6,71—9,5)	-4,13	1 (0,51—1,49)	-21,68
Волинська	5,81 (4,35—7,28)	-42,35*	5,25 (3,85—6,64)	-37,95*	0,39 (0,01—0,76)	-69,90*
Дніпропетровська	12,98 (11,75—14,22)	28,72*	11,36 (10,2—12,51)	34,32*	1,62 (1,19—2,06)	26,78
Запорізька	11,2 (9,64—12,76)	11,09	8,48 (7,12—9,84)	0,33	2,72 (1,95—3,49)	112,22*
Івано-Франківська	6,99 (5,59—8,38)	-30,71*	5,38 (4,16—6,6)	-36,36*	0,87 (0,38—1,37)	-31,94
Кіровоградська	9,19 (7,29—11,1)	-8,84	8,02 (6,24—9,8)	-5,14	0,19 (-0,08—0,46)	-85,18*
Миколаївська	11,82 (9,84—13,79)	17,19	10,28 (8,43—12,12)	21,53	1,54 (0,83—2,26)	20,36
Полтавська	11,69 (9,93—13,46)	15,94	8,94 (7,4—10,49)	5,78	1,65 (0,99—2,32)	29,02
Чернівецька	7,21 (5,46—8,95)	-28,55*	5,52 (3,99—7,04)	-34,77*	0,62 (0,11—1,14)	-51,31*
Чернігівська	7,66 (5,99—9,34)	-24,01*	6,89 (5,3—8,48)	-18,48	0,42 (0,03—0,81)	-67,16*
Усього/ Середній показник	10,08 (9,57—10,6)	-	8,46 (7,98—8,93)	-	1,28 (1,1—1,47)	-

* Статистично значуща різниця щодо середнього показника у загальній вибірці за критерієм Стьюдента для відносних величин ($p < 0,05$).

($p < 0,001$). Подібна тенденція спостерігається в усіх досліджених областях. Перевищення показника серед жінок над таким серед чоловіків варіює від 1,97 разу в Запорізькій області до 4,88 разу — в Чернівецькій.

При генералізованій формі захворювання статистично значущу різницю за поширеністю міастенії між сільськими та міськими мешканцями виявлено у Вінницькій і Запорізькій областях: поширеність серед сільських мешканців була більшою відповідно на 86,58 % ($p < 0,001$) та 44,53 % ($p = 0,032$).

Різниця між показниками за віком при генералізованій формі захворювання досягла статистично значущого рівня у Вінницькій та Полтавській областях: у Вінницькій області відзначено перевищення у групі ≥ 60 років (на 52,66 %; $p = 0,012$), у Полтавській області — у групі < 60 років (на 49,64 %; $p = 0,020$).

У середньому поширеність міастенії у старшій віковій групі статистично значущо перевищувала показник молодшої групи як при генералізованій формі захворювання (+24,55 %; $p = 0,003$), так і при очній (+45,06 %; $p = 0,018$).

З огляду на те що в осіб жіночої статі більший ризик появи міастенії, розраховано стандартизовані за статтю показники поширеності міастенії як загалом, так і для різних форм захворювання (табл. 4; рис. 4).



Рис. 4. Стандартизовані за статтю показники поширеності міастенії в Україні в 2014 р. у досліджених областях (на 100 тис. населення)

Отже, стандартизовані за статтю показники поширеності міастенії в Україні загалом та за різними формами захворювання суттєво перевищували відповідні загальні показники, що пов'язано з переважанням у загальній структурі населення країни жінок старших вікових груп.

Стандартизований показник поширеності міастенії в середньому в досліджених областях становив 10,08 (95 % — 9,57—10,6) на 100 тис. населення (від 5,81 (95 % ДІ 4,35—7,28) на 100 тис. населення у Волинській області до 12,98 (95 % ДІ 11,75—14,22) на 100 тис. населення у Дніпропетровській області).

Майже збігається з територіальним розподілом загальних показників розподіл за стандартизованими показниками (див. рис. 4) за винятком Запорізької області, яка потрапила у групу регіонів з високим рівнем поширеності міастенії. Виділено три групи регіонів: з низьким рівнем стандартизованих показників (до 7,5 на 100 тис. населення) — західний регіон, із середнім рівнем (7,5—11,0 на 100 тис. населення) — північно-центральний, із високим рівнем (понад 11,0 на 100 тис. населення) — центрально-південно-східний регіон.

Оскільки стандартизовані показники використовують переважно для порівняння, проведено аналіз різниці показників поширеності міастенії в окремих областях із середньообласними (див. табл. 4). У Волинській та Чернівецькій областях як загалом, так і за формами (очна/генералізована) захворювання показники були меншими за середньообласний ($p < 0,05$). В Івано-Франківській області таку тенденцію виявлено щодо поширеності міастенії в цілому та генералізованої форми, у Чер-

нігівській області — щодо поширеності міастенії в цілому та очної форми. У Дніпропетровській області як загалом, так і за генералізованою формою захворювання, показники були більшими за середньообласний ($p < 0,001$). У Кіровоградській області стандартизований показник очної форми міастенії був меншим за середньообласний рівень на 85,18 % ($p < 0,005$).

Висновки

Середньорічний рівень поширеності міастенії в Україні становив 5,16 (95 % ДІ 4,79—5,53) на 100 тис. населення (від 2,97 до 6,09 на 100 тис. населення відповідно у Волинській та Миколаївській областях). Поширеність міастенії в Україні є нижчою порівняно з іншими країнами, що може свідчити про недостатній рівень діагностики та обліку хворих з цією нозологією.

Поширеність міастенії значно відрізнялася залежно від регіону, що може свідчити про різний рівень надання медичної допомоги та обліку хворих на міастенію.

Перевищення показника поширеності міастенії серед осіб жіночої статі над таким серед осіб чоловічої статі відзначене в усіх досліджених областях серед усіх вікових груп ($p < 0,05$). Жінки мають більший шанс виникнення цієї патології порівняно з чоловіками: відношення шансів — 2,39 (95 % ДІ 2,03—2,8).

Поширеність міастенії у старшій віковій групі (≥ 60 років) статистично значущо перевищує відповідний показник молодшої групи як при генералізованій формі захворювання (+24,55 %; $p = 0,003$), так і при очній (+45,06 %; $p = 0,018$).

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Бабич П. Н., Чубенко А. В., Лапач С. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Український медичний часопис. — 2005. — № 2(46). — С. 44—46.
2. Біостатистика / Під ред. В. Ф. Москаленка. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
3. Державна служба статистики України. Розподіл постійного населення України за статтю та віком на 1 січня 2015 року. Статистичний збірник. — К.: Держкомстат, 2015. — 348 с.
4. Кальбус О. І. Клініко-імунологічні співставлення у хворих на міастенію // Укр. журн. мед., біол. та спорту. — 2018. — № 1. — С. 135—138.
5. Куликова С. Л. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностике различных форм миастении // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. — 2014. — № 1(21). — С. 73—82.
6. Про кількість та склад населення України за підсумками Всеукраїнського перепису населення 2001 року [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://2001.ukrcensus.gov.ua/results/general/sex_region/.
7. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2017. — 256 с.
8. Школьник В. М., Кальбус А. И., Бараненко А. Н., Погорелов А. В. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению // Укр. неврол. журн. — 2014. — № 2. — С. 12—17.
9. Andersen J. B., Haldal A. T., Engeland A., Gilhus N. E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries // Acta neurologica Scandinavica. Suppl. — 2014. — N 198. — P. 26—31.
10. Blum S., Lee D., Gillis D. et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients // Journal of Clinical Neuroscience. — 2015. — N 22(7). — P. 1164—1169.
11. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H. D. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada // Neuromuscular Disorders. — 2016. — Vol. 26(1). — P. 41—46.
12. Breiner A., Young J., Green D. et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis // Neuroepidemiology. — 2015. — N 44. — P. 108—113.
13. Carr A. S., Cardwell C. R., McCarron P. O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis // BMC Neurology. — 2010. — N 10. — P. 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.
14. Skeiea G. O., Apostolskib S., Evoli A. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders // Eur. J. Neur. — 2010. — Vol. 17. — P. 1—10.

А. И. КАЛЬБУС

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Половые и возрастные особенности распространенности миастении в отдельных регионах Украины

Цель — изучить показатели распространенности миастении среди взрослого населения в отдельных регионах Украины с учетом возраста и пола.

Материалы и методы. Для анализа показателей здоровья населения, связанного с миастенией, в частности распространенности миастении и инвалидности, использован медико-статистический метод с расчетом относительных общих показателей, стандартизированных показателей и показателей наглядности. Для изучения особенностей распространенности миастении в Украине применен эпидемиологический метод изучения заболеваемости. Данные о случаях миастении, зарегистрированных на определенной территории, получены путем запроса в соответствующий областной департамент (управление) здравоохранения.

Результаты. За период исследования (2014) в 10 областях среднегодовой уровень общей заболеваемости миастенией составил 5,16 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,79—5,53) на 100 тыс. населения. Самый высокий показатель отмечен среди женщин в возрасте < 60 лет — 7,38 (95% ДИ 6,68—8,08) на 100 тыс. населения, наименьший — среди мужчин этой возрастной группы — 2,16 (95% ДИ 1,78—2,55) на 100 тыс. населения ($p < 0,001$). Среди лиц в возрасте ≥ 60 лет различия между полами не обнаружено во всех областях ($p > 0,05$). Превышение показателя распространенности миастении среди лиц женского пола над таким среди лиц мужского пола зафиксировано во всех исследованных областях. Среднеобластной уровень распространенности генерализованной формы миастении составил 4,36 (95% ДИ 4,03—4,7) на 100 тыс. населения и существенно превышал ($p < 0,001$) распространенность глазной (0,64 (95% ДИ 0,51—0,77) на 100 тыс. населения) и неуточненной (0,18 (95% ДИ 0,11—0,25) на 100 тыс. населения) форм. Женщины имеют больший относительный шанс возникновения данной патологии по сравнению с мужчинами (2,39 (95% ДИ 2,03—2,8)).

Выводы. Распространенность миастении в Украине ниже по сравнению с другими странами, что может свидетельствовать о недостаточном уровне диагностики и учета больных с этой нозологией.

Ключевые слова: миастения, эпидемиология, распространенность, заболеваемость, возраст, пол.

O. I. KALBUS

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Sexual and age-related features of the prevalence of myasthenia gravis in certain regions of Ukraine

Objective — to study the prevalence of myasthenia gravis among adults in certain regions of Ukraine, taking into account age and gender.

Methods and subjects. To analyze the indicators of public health associated with myasthenia gravis, in particular the prevalence of myasthenia gravis and disability, the medical statistical method with the calculation of relative general indicators, standardized indicators and indicators of visibility were used. To study the characteristics of the prevalence of myasthenia gravis in Ukraine, the epidemiological method of studying the incidence was used. Data on cases of myasthenia gravis recorded in a particular area were obtained by requesting the appropriate Regional Department of Health.

Results. Over the period of the study (2014) in Ukraine, in ten studied areas, the average annual incidence of myasthenia gravis was 5.16 (95% CI 4.79—5.53) per 100,000 population. The highest level of the indicator is observed among women aged 0—59 years — 7.38 (6.68—8.08) per 100 thousand people, the lowest — among men of this age group — 2.16 (1.78—2.55) per 100 thousand people ($p < 0.001$). After 60 years of age, there are no differences in the prevalence of myasthenia gravis by gender ($p > 0.05$). An excess of the prevalence rate of myasthenia among females over males was observed in all studied areas, both among all age groups and under the age of 60 years ($p < 0.05$). The average regional prevalence rate of the generalized form of myasthenia gravis is 4.36 (95% CI 4.03—4.7) per 100 thousand people and significantly exceeds ($p < 0.001$) the ocular prevalence (0.64 (95% CI 0.51—0.77)) per 100 thousand people and unspecified (0.18 (95% CI 0.11—0.25) per 100 thousand people) forms. Women have a greater relative chance (OR) of the occurrence of this pathology compared to men: OR=2.39 (95% CI 2.03—2.8).

Conclusions. The prevalence of myasthenia gravis in Ukraine is lower compared with data from other countries, which may indicate an insufficient level of diagnosis and accounting of patients with this nosology.

Key words: myasthenia gravis, epidemiology, prevalence, incidence, age, gender.



Х. В. ПРИЙМАК^{1,2}, І. А. ЗОРІЙ³, Н. В. БІДЕНКО¹

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Міська дитяча стоматологічна поліклініка, Чернівці

³ Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Електронейроміографічні показники та особливості стоматологічного статусу у дітей з дитячим церебральним паралічем

Мета — дослідити електронейроміографічні (ЕНМГ) показники кінцівок і ураженість карієсом зубів у дітей з дитячим церебральним паралічем (ДЦП) залежно від вираженості моторних порушень.

Матеріали і методи. Обстежено 122 дитини (середній вік — $8,8 \pm 3,7$) року) зі спастичними формами ДЦП, яких розділили на групи згідно зі Шкалою великих моторних функцій. Усім пацієнтам проведено неврологічне обстеження, визначено стоматологічний статус та проведено аналіз стану зубів залежно від ступеня моторних порушень. Проведено ЕНМГ-обстеження. Визначено стан гігієни порожнини рота та інтенсивність карієсу зубів за допомогою індексів, які враховують кількість уражених карієсом, пломбованих і видалених з приводу ускладненого карієсу постійних зубів.

Результати. У більшості обстежених дітей було діагностовано спастичні форми ДЦП. При проведенні ЕНМГ-дослідження у хворих з ДЦП виявлено нейрофізіологічні ознаки надсегментарних порушень, визначено ступінь вираженості спастичного синдрому та моторних порушень. Достовірне збільшення амплітуди F-хвилі на 56,6% спостерігали у дітей з вираженими руховими порушеннями порівняно із пацієнтами з легкими неврологічними змінами. Поширеність карієсу зубів у дітей з ДЦП становила 100%, інтенсивність карієсу зубів у середньому — $6,27 \pm 1,19$, найбільша — у дітей з вираженішими порушеннями моторних функцій. Виявлено кореляційні зв'язки між ЕНМГ-показниками та значеннями індексу гігієнічного стану порожнини рота і КПВ.

Висновки. Інтенсивність карієсу в дітей із ДЦП зростає залежно від вираженості порушення моторних функцій. З підвищенням вираженості моторних порушень посилюються нейрофізіологічні зміни зі збільшенням ознак надсегментарних порушень. Виявлений прямо пропорційний зв'язок між нейрофізіологічними показниками та індексом гігієни порожнини рота може бути одним з чинників, який зумовлює підвищення ураженості зубів карієсом у дітей зі збільшенням вираженості моторних порушень.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, електронейроміографія, карієс зубів, гігієна порожнини рота.

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) — збірний термін, який об'єднує тяжкі захворювання нервової системи із найчастішим ураженням структур головного мозку, які відповідають за довільні рухи. Захворюваність на ДЦП як у світі, так і в Україні, не має тенденції до зниження. Ключову роль у патогенезі ДЦП відіграють гіпоксичні та ішемічні зміни, особливо в перивентрикулярній ділянці головного мозку, котрі призводять до патологічних процесів і лейкомаляції з незворотними наслідками [10].

ДЦП виявляється парезами, паралічами, порушеннями координації, гіперкінезами та іншими симптомами. Дослідження пірамідного центрального мотонейрона продемонструвало його функціональну неоднорідність на всій довжині. Тому при ураженні різних його ділянок може розвинути спастичний синдром, який зумовлює клінічну картину ДЦП різної тяжкості. Це може суттєво впливати на функціонування різних органів і систем, зокрема щелепно-лицьової ділянки. Відобразити особливості спастичного синдрому у хворих на ДЦП може електронейроміограма [7, 8].

© Х. В. Приймак, І. А. Зорій, Н. В. Біденко, 2019

У більшості хворих з перинатальними органічними ураженнями мозку виявляють патологічні зміни зубо-щелепної системи [9, 12]. Їх виявами можуть бути вроджені та набуті дефекти тканин зубів, аномалії прикусу, бруксизм тощо. Через складнощі здійснення гігієнічного догляду за порожниною рота у дітей з ДЦП часто діагностують високий рівень ураження твердих тканин зубів, що може бути джерелом хронічної інфекції та інтоксикації і супроводжуватися супутніми ураженнями тканин пародонту і слизової оболонки порожнини рота. Стоматологічна захворюваність корелює з тяжкістю рухових порушень і ступенем виразності гіпертонусу. З огляду на структурні зміни щелепно-лицьової ділянки, гіпертонус жувальних м'язів і супутні хронічні хвороби, діти з діагнозом ДЦП належать до групи ризику формування захворювань твердих тканин зубів і тканин пародонту.

Мета роботи — дослідити електронейроміографічні показники кінцівок і ураженість карієсом зубів у дітей з дитячим церебральним паралічем залежно від виразності моторних порушень.

Матеріали і методи

Обстежено 122 дитини (середній вік — $8,8 \pm 3,7$ року) зі спастичними формами ДЦП, які перебували на лікуванні в Обласному центрі медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи (м. Чернівці). Дітей розподілили на групи згідно зі Шкалою великих моторних функцій, розширеною та доповненою (Gross motor function classification (GMFCS E&R)) [5] (табл. 1).

Усім пацієнтам проведено неврологічне обстеження. Визначено стоматологічний статус та проведено аналіз стану зубів залежно від ступеня моторних порушень. Батьки були поінформовані щодо суті дослідження та підписали згоду на участь дитини в дослідженні.

У всіх дітей визначали стан гігієни порожнини рота та інтенсивність карієсу зубів за допомогою індексів, що обчислювались як сума кількості уражених карієсом та пломбованих зубів тимчасового прикусу (КП₀), сума кількості уражених карієсом, пломбованих і видалених з приводу ускладненого карієсу постійних зубів (КПВ) та індексу КПВ + КП₀. Інтенсивність карієсу вивчено окремо у дітей з тимчасовим ($n = 79$, середній вік — $4,3 \pm 1,1$ року), змінним ($n = 84$, середній вік — $9,1 \pm 1,4$ року) та

постійним ($n = 70$, середній вік — $13,6 \pm 1,7$ року) прикусом. Оцінку гігієнічного стану проводили за допомогою спрощеного індексу OHI-S (J. C. Green, J. R. Vermillon, 1964). Стан гігієни порожнини рота оцінювали так: при значенні OHI-S < 0,6 гігієну вважали хорошою, при 0,7—1,6 — задовільною, при 1,7—2,5 — незадовільною, при $\geq 2,6$ — поганою. Дані об'єктивного обстеження заносили до спеціально розробленої карти обстеження.

Усім дітям з ДЦП проводили електронейроміографічне (ЕНМГ) обстеження на комп'ютеризованому програмному комплексі M-TEST («DX-системи», м. Харків, Україна). За стимуляційною методикою досліджували два нерви (серединний та маломілковий). Оцінювали швидкість проведення збудження (ШПЗ) моторними волокнами, амплітуду і форму M-відповіді (амплітуда моторної відповіді м'язів) за стандартною методикою. Для оцінки надсегментарного (верхнього мотонейрона) та сегментарних (α -мотонейронів спинного мозку і периферичних нервів) рівня ураження аналізували параметри H-рефлексу і F-хвилі, котрі характеризують стан загальної провідності по нерву [11].

Статистичну обробку здійснювали з використанням прикладних програм MS Excel 2007, Biostat, Statistica 6.0 із застосуванням парного та непарного t-критеріїв Стьюдента.

Результати та обговорення

У більшості обстежених дітей діагностовано спастичні форми ДЦП: у 40 (32,8%) — спастичну диплегію, у 25 (20,5%) — геміпаретичну форму, у 6 (4,9%) — спастичний трипарез, у 34 (27,9%) — спастичний тетрапарез, у 10 (8,2%) — гіперкінези, у 7 (5,7%) — атактичний синдром.

Більшість дітей зі спастичними формами ДЦП розвивалися із затримкою статико-кінетичного та психомовного розвитку: 108 (88,5%) пацієнтів пізніше почали тримати голову, перевертатися зі спини на живіт, сидіти, 49 (40,2%) — пізніше опанували самостійне стояння і ходьбу, 41,8% — починали ходити у 2—7-річному віці лише з підтримкою. Пересувалися лише за допомогою інших в інвалідній колясці 18,0% хворих. Порушення функціональних можливостей рук були різноступеня тяжкості: від легких порушень дрібної моторики до грубих пронаторно-згинальних установок у верхніх кінцівках з різким обмеженням

Т а б л и ц я 1

Розподіл хворих з дитячим церебральним паралічем відповідно до Шкали великих моторних функцій (GMFCS E&R)

Група	Середній вік, роки	Кількість дітей
1-ша (діти ходять без обмежень)	$8,16 \pm 3,02$	23 (18,9%)
2-га (діти ходять з обмеженням)	$10,05 \pm 4,20$	26 (21,3%)
3-тя (діти ходять тільки з допоміжними засобами)	$9,10 \pm 1,90$	26 (21,3%)
4-та (самостійне пересування дитини обмежене)	$8,2 \pm 2,7$	25 (20,5%)
5-та (дитину транспортують в інвалідній колясці)	$7,41 \pm 3,91$	22 (18,0%)

довільних рухів. М'язовий тонус у більшості хворих був підвищений за спастичним типом, у частини пацієнтів — з гіперкінезами (8,2%). Спостерігали м'язову дистонію на тлі підвищеного тонусу.

У неврологічному статусі у 67 (54,9%) дітей з ДЦП, частіше — у формі спастичного тетрапарезу, відзначали симптоми ураження черепних нервів, зумовлені порушенням кортико-нуклеарних шляхів. У 7 (5,7%) випадках спостерігали ознаки ураження стовбурових структур головного мозку. У 14 (11,4%) хворих 5-ї групи діагностовано псевдобульбарний синдром із формуванням спастико-паретичної дизартрії, порушенням артикуляції та функції ковтання. Це може бути додатковим чинником формування патології зубо-щелепної системи у дітей із ДЦП.

При проведенні ЕНМГ-дослідження у хворих з ДЦП виявлено нейрофізіологічні ознаки надсегментарних порушень, визначено ступінь виразності спастичного синдрому та моторних порушень (табл. 2).

У дітей з виразними моторними порушеннями (4-та і 5-та групи) відзначено статистично значуще зниження показників моторної відповіді при тестуванні середнього та малогомілкового нервів порівняно із хворими інших груп (див. табл. 2), що вказує на значне зниження сили скорочення м'язів верхніх і нижніх кінцівок. Статистично значуще збільшення амплітуди F-хвилі спостерігали у дітей 4-ї (40,2%) та 5-ї (56,6%) груп порівняно із 1-ю групою. Це вказує на значне підвищення синхронної збудливості α -мотонейронів шийних і попереково-крижових сегментів спинного мозку та виразні нейрофізіологічні ознаки провідникової (пірамідної) недостатності з ураженням кортико-цervікальних та кортико-люмбальних шляхів. У 4-й і 5-й групах також зареєстровано статистично значуще збільшення рефлекторної збудливості за показниками Н-рефлексу, що характеризувалося підвищенням амплітуди Н-відповіді на 41,2% у дітей 4-ї

групи та на 52,8% — у пацієнтів 5-ї групи, що вказує на наявність спастичності виразного ступеня.

За результатами стоматологічного обстеження дітей з органічним ураженням нервової системи виявлено, що поширеність карієсу зубів становила 100%. Середнє значення інтенсивності карієсу зубів у дітей з ДЦП — $6,27 \pm 1,19$. Вивчення стану твердих тканин зубів продемонструвало певні відмінності у поширеності та інтенсивності карієсу і стану гігієни ротової порожнини залежно від ступеня порушення моторних функцій (табл. 3).

У дітей із ДЦП з найбільш виразними порушеннями моторних функцій виявлено статистично значуще вищі показники інтенсивності карієсу порівняно із пацієнтами з легкими моторними порушеннями за шкалою GMFCS E&R. Значення КПВ+КП₀ було статистично значуще більшим у пацієнтів 4-ї (на 33,2%) та 5-ї (на 43,6%) груп порівняно із показниками 1-ї групи ($p < 0,01$). У обстежених 5-ї групи значення КПВ+КП₀ було вищим порівняно із таким показником у дітей 2-ї групи на 30,4% ($p = 0,02$). Виявлено, що інтенсивність карієсу зубів постійного прикусу була більшою на 42,8% у дітей 5-ї групи порівняно із пацієнтами 1-ї групи ($p = 0,0055$). Показник КП₀ був вищим на 56,2% у дітей з тимчасовим прикусом 5-ї групи порівняно з обстеженими 1-ї групи ($p = 0,044$).

Аналіз гігієнічного стану порожнини рота у дітей з ДЦП продемонстрував статистично значущі зміни, котрі корелювали із моторними порушеннями (див. табл. 3). Середній показник гігієнічного індексу у дітей 5-ї групи становив $2,27 \pm 0,22$, що в 1,4 рази більше порівняно із показником у 1-й групі ($p = 0,035$) і може бути пояснене поганою гігієною порожнини рота у дітей цієї групи.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ЕНМГ та значеннями індексу гігієнічного стану порожнини рота встановлено сильні коре-

Таблиця 2

Електронейроміографічні показники у дітей з органічним ураженням нервової системи, які належать до різних груп відповідно до класифікації великих моторних функцій

Показник	1-ша група (n = 23)	2-га група (n = 26)	3-тя група (n = 26)	4-та група (n = 25)	5-та група (n = 22)	
Амплітуда М-відповіді, мВ	<i>N. medianus</i>	$7,17 \pm 0,87$	$6,86 \pm 0,81$	$5,92 \pm 0,63$	$4,51 \pm 0,36$ ***	$4,30 \pm 0,31$ ***&
	<i>N. peroneus</i>	$4,83 \pm 0,64$	$5,19 \pm 0,99$	$3,13 \pm 0,44$ *	$2,43 \pm 0,57$ ***	$2,03 \pm 0,22$ ***&
Швидкість проведення збудження, м/с	$45,12 \pm 2,03$	$44,74 \pm 1,82$	$46,12 \pm 2,31$	$43,87 \pm 2,36$	$44,65 \pm 1,92$	
Середня амплітуда F-хвиль, мкВ	$766,14 \pm 44,52$	$909,82 \pm 76,58$	$1029,48 \pm 90,89$	$1281,30 \pm 140,91$ ***	$1763,31 \pm 196,45$ ***&	
Амплітуда Н-рефлексу, мВ	$4,27 \pm 0,53$	$4,85 \pm 0,42$	$5,83 \pm 0,51$ *	$8,25 \pm 0,57$ ***&	$9,06 \pm 0,63$ ***&	

Статистична значущість різниці щодо показників 1-ї групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистична значущість різниці щодо показників 2-ї групи: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

Статистична значущість різниці щодо показників 3-ї групи: & $p < 0,01$.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика інтенсивності карієсу зубів та індексу гігієни порожнини рота дітей з органічним ураженням нервової системи, які належать до різних груп відповідно до класифікації великих моторних функцій

Показник	1-ша група (n = 23)	2-га група (n = 26)	3-тя група (n = 26)	4-та група (n = 25)	5-та група (n = 22)
КП ₀ (n = 42)	3,85 ± 1,02	4,25 ± 1,06	5,42 ± 0,77	6,00 ± 0,50	9,00 ± 2,28 *
КПВ + КП ₀ (n = 37)	5,88 ± 0,79	7,25 ± 0,81	7,10 ± 1,10	8,78 ± 0,69 **	10,42 ± 1,04 **#
Компонент КПВ у дітей зі змінним прикусом (n = 37)	2,56 ± 0,74	3,13 ± 0,90	3,00 ± 1,00	4,00 ± 0,50	4,28 ± 0,39 *
КПВ (n = 43)	3,43 ± 0,49	5,30 ± 0,82	5,42 ± 0,77	4,75 ± 0,56	6,00 ± 0,50 **
Індекс гігієни порожнини рота	1,68 ± 0,16	1,86 ± 0,34	2,05 ± 0,26	2,16 ± 0,25	2,27 ± 0,22 *

Статистична значущість різниці щодо показників 1-ї групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистична значущість різниці щодо показників 2-ї групи: # $p < 0,05$.

ляційні зв'язки з параметрами Н-рефлексу ($r = 0,746$; $p < 0,001$) та показником F-хвилі ($r = 0,783$; $p < 0,001$), а також слабкий зв'язок між параметрами Н-рефлексу та значеннями КПВ ($r = 0,462$; $p = 0,0020$) і показника F-хвилі ($r = 0,405$; $p = 0,077$). Виявлена кореляція підтверджує, що гігієнічний стан порожнини рота у дітей з порушеннями опорно-рухового апарату внаслідок ДЦП може бути пов'язаним з обмеженням рухової функції та зниженням швидкісних можливостей, зумовлених особливостями дрібної моторики і виразністю спастичного синдрому у дітей із ДЦП.

Порушення великих моторних функцій у дітей із ДЦП, які корелюють зі змінами показників ЕНМГ, значно обмежують самообслуговування, зокрема самостійне виконання заходів індивідуального догляду за порожниною рота, а також утруднюють догляд за порожниною рота з боку батьків. Це може бути чинником, котрий зумовлює високу ураженість зубів карієсом і збільшення його інтенсивності зі зростанням виразності порушень моторних функцій.

Значення порушень моторних функцій у дітей із ДЦП та зумовленого ними недостатнього рівня догляду за порожниною рота відзначали багато дослідників [1—4, 6, 10], проте зазвичай вивчення стоматологічного статусу та стану гігієни порожнини рота не проводили диференційовано залежно від ступеня виразності моторних порушень. Низка досліджень присвячена певним типам порушення нервової системи. Констатовано високу інтенсивність карієсу та незадовільну гігієну порожнини рота у дітей зі спастичною диплегією, геміплегією [3,4], спастичним тетрапарезом [13], що узгоджується з результатами нашого дослідження. Інтенсивність карієсу зубів дітей із ДЦП, за даними різних дослідників, становила від 1,85 для постійних зубів у дітей віком 9—11 років

до 7,2 для тимчасових зубів у 3—5-річних дітей або 6,5 у середньому для дітей віком 4—17 років [10].

На відміну від вітчизняних фахівців, котрі зазвичай обмежуються констатацією даних стоматологічного статусу, зарубіжні дослідники приділяють значну увагу неврологічному статусу дитини та особливостям рухових порушень при ДЦП [10, 13, 14]. Наше дослідження підтверджує доцільність такого підходу, оскільки він дає можливість не лише констатувати розвиток стоматологічних захворювань, а і прогнозувати виникнення стоматологічних проблем залежно від загального стану, а також диференційовано підходити до складання індивідуальної програми профілактики у дітей з різним ступенем виразності порушень моторних функцій. Виявлена висока інтенсивність карієзного процесу у дітей зі значними моторними порушеннями та високим ступенем спастичного синдрому зумовлює необхідність розроблення лікарем-стоматологом індивідуальної лікувально-профілактичної тактики залежно від виразності неврологічної симптоматики.

Висновки

Інтенсивність карієсу у дітей із дитячим церебральним паралічем збільшується залежно від виразності порушення моторних функцій.

При нейроміографічному дослідженні моторних нервів встановлено, що з підвищенням виразності моторних порушень у дітей з дитячим церебральним паралічем посилювалися нейрофізіологічні зміни зі збільшенням ознак надсегментарних порушень.

Виявлений прямо пропорційний зв'язок між нейрофізіологічними показниками та індексом гігієни порожнини рота може бути одним з чинників, який зумовлює підвищення ураженості зубів карієсом у дітей зі збільшенням виразності моторних порушень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н. Б.;

збір і обробка матеріалу — Х. П., І. З.; написання тексту, редактування — Х. П., І. З., Н. Б.

Література

1. Боднарчук Ю. Б. Індексна оцінка стану тканин пародонта в дітей і підлітків, хворих на дитячий церебральний параліч // Укр. стоматол. альманах. — 2014. — № 4. — С. 40—43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usa_2014_4_11.
2. Гавриленко М. А. Оцінка стоматологічного статусу дітей-інвалідів із хворобами центральної нервової системи // Укр. стоматол. альманах. — 2014. — № 2. — С. 82—84. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usa_2014_2_22.
3. Деньга О. В., Сергиенко О. П. Структура стоматологічної захворюваності у дітей з дитячим церебральним паралічем // Вісн. стоматол. — 2014. — № 3. — С. 123—125. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSL_2014_3_33.
4. Деньга О. В., Сергиенко О. П., Макаренко О. А. Биохимическая оценка эффективности профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у детей с спастической диплегией // Інновації в стоматології. — 2014. — № 2. — С. 98—100. http://nbuv.gov.ua/UJRN/innvstom_2014_2_22.
5. Козьявкін В. І., Качмар О. О., Волошин Т. Б. Система класифікації великих моторних функцій у дітей з церебральним паралічем. Розширена та уточнена // Соціальна педіатрія та реабілітологія. — 2012. — № 2(3). — С. 74—82. <https://kozyavkin.com/fileadmin/files/publications/biblio/GMFCS-soc-ped-12.pdf>.
6. Митропанова М. Н., Терещенко Л. Ф., Павловская О. А. Оценка состояния твердых тканей зубов у детей-инвалидов с заболеваниями нервной системы Краснодарского края. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 2. — С. 126—131. <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=4710>.
7. Basil M. J., Mohammed M. J. Dental health of children with cerebral palsy // Neurosciences (Riyadh). — 2016. — Vol. 21(4). — P. 314—318. <https://doi.org/10.17712/nsj.2016.4.20150729>.
8. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy // Dev. Med. Child. Neurol. — 2005. — Vol. 47(8). — P. 571—576. <https://doi.org/10.1017/s001216220500112x>.
9. Chandna P., Adlakha V. K., Joshi J. L. Oral status of a group of cerebral palsy children // Journal of Dentistry and Oral Hygiene. — 2011. — Vol. 3(2). — P. 18—21.
10. Jaber M. A., Allouch T. Dentofacial abnormalities and oral health status in children with cerebral palsy // J. Interdiscipl. Med. Dent. Sci. — 2015. — Vol. 3. — P. 164. <https://doi.org/10.4172/2376-032x.1000164>.
11. Lee H. J., DeLisa J. A. Manual of nerve conduction study and surface anatomy for needle electromyography. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — 301 p.
12. Martinez-Mihi V., Silvestre F. J., Orellana L. M., Silvestre-Rangil J. Resting position of the head and malocclusion in a group of patients with cerebral palsy // J. Clin. Exp. Dent. — 2014. — Vol. 6(1). — P. 1—6. <https://doi.org/10.4317/jced.51129>.
13. Răducanu A. M., Cristea I., Feraru V. Oral manifestations of cerebral palsy — the spastic tetraparesis type: A literature review and clinical cases // Timisoara Medical Journal. — 2008. — Vol. 58. — P. 91—97.
14. Sehrawat N., Marwaha M., Bansal K., Chopra R. Cerebral palsy: A dental update // International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. — 2014. — Vol. 7(2). — P. 109—118.

К. В. ПРИЙМАК^{1,2}, И. А. ЗОРИЙ³, Н. В. БИДЕНКО¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

²Городская детская стоматологическая поликлиника, Черновцы

³Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Электронейромиографические показатели и особенности стоматологического статуса у детей с детским церебральным паралічем

Цель — исследовать электронейромиографические (ЭНМГ) показатели конечностей и пораженность кариесом зубов у детей с детским церебральным паралічем (ДЦП) в зависимости от выраженности моторных нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 122 ребенка (средний возраст — $(8,8 \pm 3,7)$ года) со спастическими формами ДЦП, которых разделили на группы согласно Шкале моторных функций. Всем пациентам проведено неврологическое обследование, определен стоматологический статус и проведен анализ состояния зубов в зависимости от степени моторных нарушений. Проведено ЭНМГ-обследование. Определено состояние гигиены полости рта и интенсивность кариеса зубов с помощью индексов, учитывающих количество пораженных кариесом, пломбированных и удаленных по поводу осложненного кариеса постоянных зубов.

Результаты. У большинства обследованных детей были диагностированы спастические формы ДЦП. При проведении ЭНМГ-исследования у больных с ДЦП обнаружены нейрофизиологические признаки надсегментарных нарушений, определена степень выраженности спастического синдрома и моторных нарушений. Достоверное увеличение амплитуды F-волны на 56,6 % наблюдали у детей с выраженными двигательными нарушениями по сравнению с пациентами с легкими неврологическими изменениями. Распространенность кариеса зубов у детей с ДЦП составляла 100 %, интенсивность кариеса зубов в среднем — $6,27 \pm 1,19$, максимальная — у детей с выраженными нарушениями моторных функций. Выявлены корреляционные связи между ЭНМГ-показателями и значениями индекса гигиенического состояния полости рта и КПУ.

Выводы. Интенсивность кариеса у детей с ДЦП возрастает в зависимости от выраженности нарушения моторных функций. С повышением выраженности моторных нарушений усиливаются нейрофизиологические изменения с увеличением признаков надсегментарных нарушений. Обнаруженная прямо пропорциональная связь между нейрофизиологическими показателями и индексом гигиены полости рта может быть одним из факторов, обуславливающих повышение пораженности зубов кариесом у детей с увеличением выраженности моторных нарушений.

Ключевые слова: детский церебральный параліч, электронейромиография, кариес зубов, гигиена полости рта.

Kh. V. PRYIMAK^{1,2}, I. A. ZORIY³, N. V. BIDENKO¹

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²City Pediatric Stomatological Clinic, Chernivtsi

³Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Electroneuromyographic indicators and features of dental status in children with pediatric cerebral palsy

Objective — to investigate the electroneuromyographic indices of the extremities and the caries cases in children with cerebral palsy depending on the severity of motor disorders.

Methods and subjects. 122 children (mean age 8.8 ± 3.7 years) with spastic cerebral palsy, distributed into groups according to the Large Motor Function Scale, were examined. All children with cerebral palsy had an electroneuromyographic (ENMG) examination, dental status determination and teeth state examination depending on motor dysfunction degree. Oral hygiene level and dental caries intensity were determined by means of indexes that account decay teeth number, filled teeth number and extracted teeth number due to complicated decay of permanent teeth.

Results. Most of the surveyed children were diagnosed with spastic forms of cerebral palsy. When conducting ENMG research, patients with cerebral palsy demonstrated neurophysiological signs of suprasegmentary disorders, we also determined the severity of spastic syndrome and motor disorders. A significant increase in the F-wave amplitude by 56.6% was observed in children with severe motor impairment compared with patients with mild neurological changes. The study found that the prevalence of dental caries in children with cerebral palsy was 100%, the average values of dental caries intensity was 6.27 ± 1.19 , its values were maximal in children with more severe impairment of motor function. Correlation between ENMG indices and oral hygiene index and DMF was detected.

Conclusions. The intensity of caries in children with CP increases depending on the severity of impaired motor functions. With the increase in the severity of motor disorders in children with CP, neurophysiological changes increase with increasing signs of transsegmental disorders. Direct correlations found between neurophysiological indicators and oral cavity hygiene index may be one of the reasons that cause an increase in dental caries in children with increased motor impairment.

Key words: pediatric cerebral palsy, electroneuromyography, dental caries, oral hygiene.



Т. В. ПОКРОВСЬКА, В. В. ГНАТЮК

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Діагностика серозних менінгітів у дітей

Мета — вивчити епідеміологічні та клініко-лабораторні особливості серозних менінгітів (СМ) у дітей у Львівській області, провести верифікацію діагнозу.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 76 дітей (49 (64,5%) хлопчиків і 27 (35,5%) дівчаток) віком від 1 до 17 років з гострим СМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні. Хворим проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Діагноз СМ підтверджено результатами цитологічного та біохімічного досліджень ліквору. Для верифікації діагнозу використовували вірусологічне, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження проб ліквору.

Результати. Хворіли на СМ статистично значуще частіше діти віком 6—8 років. СМ був самостійною клінічною формою у 55 (72,4%) хворих ($p < 0,01$), виявом комбінованої форми — у 21 (27,6%). Менінгеальні симптоми були дисоційованими у 13 (17,1%) дітей. Плеоцитоз 11—50 клітин/мл був у 16 (21,1%) пацієнтів, 51—150 клітин — у 25 (32,9%), 151—300 клітин — у 14 (18,4%), 301—500 клітин — у 12 (15,8%), 501—750 — у 2 (2,6%), > 751 клітини — у 5 (6,6%). Діагноз ентеровірусного менінгіту підтверджено виділенням ДНК ентеровірусів з ліквору у 18 (69,2%) із 26 пацієнтів. У 2 (7,7%) хворих ліквор був не зміненим, але з його зразка виділено РНК ентеровірусу.

Висновки. Більшість хворих на СМ (71,1%) мали вік 6—8 років. Оскільки у 44,7% пацієнтів менінгеальні симптоми були сумнівними або негативними, за підозри на менінгіт необхідно провести цереброспінальну пункцію. У практичній роботі діагноз серозних менінгітів встановлюють за клінічними виявами хвороби. Частота встановлення етіології менінгіту є низькою (31,5%). Метод полімеразної ланцюгової реакції має важливе значення для раннього підтвердження діагнозу. Чотири випадки менінгіту при оперізувальному герпесі свідчать про можливість ураження нервової системи VZV в імунокомпетентних осіб. Симптоми менінгіту можуть передувати висипу або виникати після його появи.

Ключові слова: серозний менінгіт, ліквор, ПЛР-діагностика.

Вірусні менінгіти — найпоширеніша форма ураження центральної нервової системи у дітей. Рання етіологічна розшифровка вірусних менінгітів є однією з актуальних проблем, оскільки в багатьох випадках допомагає своєчасно призначити противірусні препарати та уникнути проведення нераціональної, неефективної при вірусних інфекціях антибіотикотерапії [3], а також сприяє скороченню терміну перебування дитини в стаціонарі.

Мета роботи — виявити епідеміологічні та клініко-лабораторні особливості серозних менінгітів у дітей у Львівській області, провести верифікацію діагнозу.

Матеріали і методи

У дослідження було залучено 76 дітей (49 (64,5%) хлопчиків і 27 (35,5%) дівчаток) віком від 1 до 16 років з гострим серозним менінгітом (СМ), які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні за письмовою інформованою згодою батьків. Вилучено з дослідження дітей, які отримали антибактеріальну терапію до забору зразків ліквору, а також із тяжкою супутньою патологією. Хворим проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження. Діагноз серозного менінгіту підтверджено результатами цитологічного та біохімічного досліджень ліквору. Для верифікації діагнозу використовували вірусологічне, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження проб ліквору. Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і серологічні дослідження

проведено у лабораторії молекулярно-генетичних досліджень «Синево».

Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснювали з використанням програми Statistica for Windows 6.0. Для оцінки статистичної значущості різниці за ознаками між двома незалежними вибірками застосовували критерій Манна—Уїтні. Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка середнього арифметичного.

Результати та обговорення

Хворіли на СМ статистично значущо частіше діти віком 6—8 років (34 (44,7%)) порівняно з дітьми віком 14—17 років (14 (18,4%); $p < 0,05$) і 1—4 роки (8 (10,5%); $p < 0,01$). Дітей віком до 1 року з діагнозом СМ у стаціонар не було госпіталізовано (рис. 1). Середній вік пацієнтів становив $(8,9 \pm 3,7)$ року.

Звернулися до стаціонару самостійно 28 (36,8%) пацієнтів. Госпіталізовано з діагнозом «менінгіт» або «нейровірусна інфекція» 14 (18,4%) дітей. Інші хворі поступали з діагнозом «гостра респіраторна вірусна інфекція», «гостра респіраторна інфекція з явищами нейротоксикозу» тощо (рис. 2).

При аналізі даних епідеміологічного анамнезу з'ясовано, що контакт із хворим на гостру респіраторну вірусну інфекцію мав місце у 42 (55,3%) випадках, контакт з хворим на СМ — у 5 (6,6%), з них 2 сімейні випадки (двоє дітей у сім'ї хворіли на СМ одночасно).

У перші 2 доби від початку захворювання госпіталізовано 48 (63,2%) дітей ($p < 0,05$). У всіх дітей початок захворювання був гострим з підвищенням температури тіла до $37,4$ — $39,4$ °С (у середньому — до $(38,1 \pm 1,3)$ °С). Лихоманка тривала у середньому $(2,7 \pm 0,3)$ дня. В усіх дітей спостерігали інтоксикаційний та астеничний синдром. Симптоми інтоксикації зберігалися $(3,0 \pm 0,7)$ дня, астеничний синдром — протягом 5—8 днів (у середньому — $(6,14 \pm 0,17)$ дня).

Основними скаргами був інтенсивний біль голови у 73 (96,1%) дітей, який тривав у середньому $(2,7 \pm 0,5)$ дня. В усіх пацієнтів була блювота, яка тривала в середньому $(2,4 \pm 0,7)$ дня.

СМ був самостійною клінічною формою у 55 (72,4%) хворих ($p < 0,01$), виявом комбінованої форми — у 21 (27,6%). Скаржилися на біль у животі 8 із 21 (38,0%) дитини віком 7—8 років. Рідкі випорожнення без патологічних домішок мали 7 (33,3%) хворих. Скаржилися на болючість у горлі під час ковтання та закладеність носа 3 (14,2%) дітей, на біль у м'язах — ще 3 (14,2%). Виявлено рожевий плямисто-папульозний висип на грудях і животі у 3 (14,2%) дітей. У 4 із 21 (19,0%) пацієнта були локально згруповані поліморфні плямисто-папульозно-везикулярні висипання, розташовані за ходом іннервації міжреберних нервів, що супроводжувалися поколюванням і свербе-

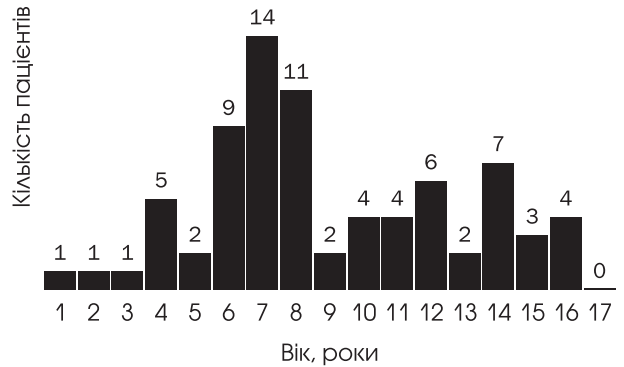
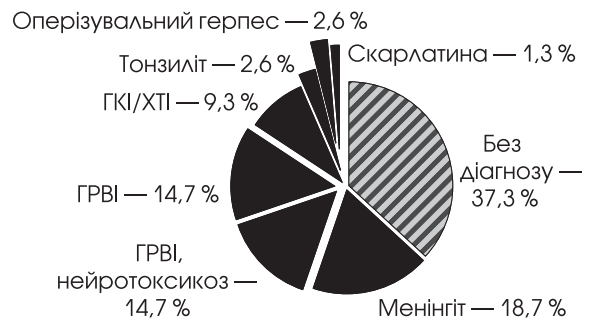


Рис. 1. Розподіл хворих за віком



ГКІ/ХТІ — гостра кишкова або харчова токсикоінфекція;
ГРВІ — гостра респіраторна вірусна інфекція

Рис. 2. Розподіл хворих за діагнозом при госпіталізації

жем, типові для оперізувального герпесу. У 2 дітей оперізувальний герпес з'явився на 6-ту добу від початку менінгіту.

Виразний менінгеальний симптомокомплекс (ригідність потиличних м'язів 4—6 см, різко позитивні симптоми Керніга і Брудзинського) спостерігали лише у 3 (3,9%) дітей. У половини хворих менінгеальний симптомокомплекс розцінено як помірний, майже у третини — як сумнівний, який швидко зникав після дегідратаційної терапії, у 15,8% — як негативний, що ускладнювало встановлення діагнозу «менінгіт» (табл. 1).

Із менінгеальних знаків ригідність потиличних м'язів зберігалася у 46 (60,5%) дітей протягом 3—7 діб (у середньому — $(4,2 \pm 2,5)$ дня).

Таблиця 1
Виразність менінгеальних симптомів у дітей із серозним менінгітом

Виразність симптомів	Кількість дітей
Яскраво виражений	3 (3,9%)
Помірний	39 (51,3%)
Сумнівний	22 (28,9%)
Негативний	12 (15,8%)
Дисоційований	13 (17,1%)

При проведенні люмбальної пункції в усіх хворих ліквор витікав під підвищеним тиском, був безбарвним, прозорим або опалесціював. Дані щодо плеоцитозу наведено у табл. 2.

Максимальне значення плеоцитозу становило 1620 клітин/мм³ у 10-річної дитини (табл. 3). У 2 (2,6%) випадках захворювання, незважаючи на гострий початок, підвищення температури тіла, головний біль і наявність позитивних менінгеальних симптомів, ліквор був не змінений, хоча і витікав під підвищеним тиском.

Плеоцитоз із переважанням лімфоцитів виявлено у 62 (81,6%) хворих ($p < 0,0001$). У 10 (13,2%) дітей плеоцитоз мав нейтрофільний характер, у 4 (5,3%) пацієнтів кількість у лікворі лімфоцитів і нейтрофілів була однаковою. У 4 (5,3%) хворих відзначено наростання плеоцитозу через декілька днів від ($263,25 \pm 196,93$) до ($418,5 \pm 208,53$) мкл. Кількість білка в лікворі у 9 (11,8%) осіб була не-

значно підвищеною (0,66 г/л), рівень глюкози в лікворі всіх дітей був у межах норми.

Контрольну люмбальну пункцію провели на 12—14-й день хвороби 24 (31,6%) пацієнтам. Нормалізації плеоцитозу не було в жодному випадку.

Зміни в загальному аналізі крові характеризувалися помірним нейтрофільним лейкоцитозом ($(10,2—16,3) \cdot 10^9$ /л) у 42 (55,3%) дітей із зсувом формули вправо та нормальною ШОЕ. У 34 (44,7%) пацієнтів зареєстровано нормальну кількість лейкоцитів або помірну лейкопенію (див. табл. 3).

Діагноз ентеровірусного менінгіту підтверджено виявленням РНК ентеровірусу методом ПЛР у лікворі у 18 (69,2%) із 26 хворих. У 2 (7,7%) пацієнтів ліквор був не змінений, але з його зразка виділено РНК ентеровірусу.

У 4 дітей з клініко-лабораторними критеріями СМ, в яких були локально згруповані за ходом периферичних нервів везикульозні висипання на шкірі (у двох пацієнтів висипання з'явилися на 6-ту добу хвороби), у лікворі виявлено ДНК Varicella Zoster virus (VZV) методом ПЛР (рис. 3). У цих хворих був підвищеним титр Ig G до VZV, специфічні Ig M відсутні. ДНК вірусу Епштейна—Барр (EBV), вірусів простого герпесу (HSV) 1/2, 2, 5, 6, 7, 8 типу в лікворі методом ПЛР не виявлено. Ці хворі мали нормальні показники клітинного і гуморального імунітету.

З 1 зразка ліквору шляхом ПЛР виділено ДНК EBV, ще з 1 — ДНК HSV 1/2 типу, а ДНК HSV 2 не виявлено (див. рис. 3).

З жодного зразка ліквору не виділено бактерійних збудників.

Культуральний метод дав змогу ідентифікувати серотип ентеровірусу, що важливо в епідеміологіч-

Таблиця 2

Плеоцитоз у лікворі дітей із серозним менінгітом

Кількість клітин в 1 мм ³	Середнє значення плеоцитозу	Кількість дітей
0—50	32,35 ± 11,26	18 (23,7%)
51—150	96,50 ± 28,47	25 (32,9%)
151—300	224,36 ± 55,48	14 (18,4%)
301—500	412,75 ± 60,39	12 (23,6%)
501—750	664,00 ± 11,31	2 (2,6%)
> 750	1164,20 ± 360,18	5 (6,6%)

Таблиця 3

Плеоцитоз у лікворі та кількість лейкоцитів у крові дітей із серозним менінгітом залежно від віку

Вік, роки	Кількість хворих	Плеоцитоз, мкл		Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	
		Min—max	M ± m	Min—max	M ± m
1—3	3	442—656	528,00 ± 113,01	3,4—29,6	13,7 ± 13,9
4	5	64—203	128,4 ± 66,5	7,7—11,2	9,12 ± 1,60
5	2	48—206	126,50 ± 111,01	6,9—10,5	8,7 ± 5,4
6	8	42—376	145,1 ± 133,8	6,2—12,0	9,3 ± 2,5
7	14	28—464	179,00 ± 151,23	5,3—17,9	11,25 ± 3,75
8	11	37—467	255,6 ± 216,5	6,5—13,7	9,39 ± 2,38
9	3	17—83	58,00 ± 35,79	8,4—17,5	12,95 ± 6,40
10	4	53—1620	428,00 ± 798,18	6,3—11,7	10,47 ± 3,25
11	4	37—366	231,3 ± 139,0	3,4—11,0	8,00 ± 3,24
12	5	18—837	209,83 ± 310,86	6,3—18,4	11,40 ± 4,11
13	2	110—144	127,00 ± 24,04	7,0—7,1	7,0 ± 0,1
14	7	20—1010	302,60 ± 333,38	5,9—11,3	8,86 ± 1,80
15	3	80—1477	569,67 ± 786,60	8,1—8,5	8,26 ± 0,20
16	4	43—877	291,50 ± 393,71	7,0—16,2	10,8 ± 3,9

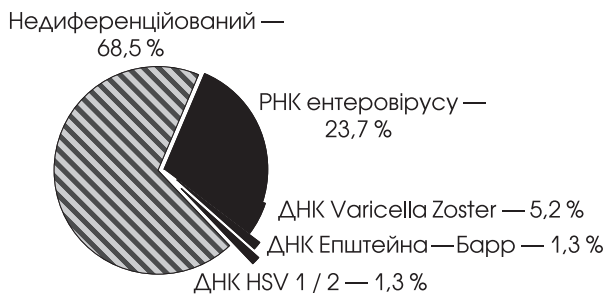


Рис. 3. Розподіл за етіологією серозних менингітів

ному відношенні. З ліквору виділили штами вірусу Коксакі В1 у 2 (2,6%) хворих, Коксакі В6 — в 1 (1,3%). Позитивний результат ПЛР і виділення культури вірусу відзначено в 3 (8,6%) обстежених.

Лікування хворих із СМ було комплексним, спрямованим на запобігання та обмеження формування незворотних церебральних розладів. Завдяки з'ясуванню етіології захворювання хворим із VZV та HSV 1/2 призначено ацикловір.

Середня тривалість госпіталізації становила 14—16 днів. Хворих виписували з рекомендацією дотримання щадного режиму та спостереження у невролога.

Зміни в лікворі у хворих на СМ мають важливе клінічне значення, оскільки цей лабораторний показник є ключовим для визначення характеру запалення та етіології менингіту. Найбільші труднощі з установленням діагнозу та вибором тактики лікування до отримання результатів вірусологічного, бактеріологічного, молекулярно-генетичного аналізу були у хворих із нейтрофільним характером плеоцитозу та однаковою кількістю в лікворі лімфоцитів і нейтрофілів.

Виділення фрагментів РНК ентеровірусів шляхом ПЛР зі зразків ліквору з нормальними загальноклінічними та біохімічними показниками є приводом для дискусії щодо оцінки патологічного процесу в цих пацієнтів: менингіт чи подразнення оболонок головного мозку, спричинене ентеровірусною інфекцією. Згідно з даними літератури, такі випадки розцінюють як менингіт у разі виділення вірусу або його РНК із ліквору [8]. Наші спостереження не дають змоги зробити остаточний висновок через недостатню кількість досліджень. Однак аналогічні дані отримано іншими дослідниками. Так, у Франції в 2005 р. у 20,2% дітей при виділенні РНК ентеровірусу з ліквору та наявності менингеального симптомокомплексу плеоцитоз у лікворі був відсутнім [5]. У Новій Зеландії в лікарні Крайстчерча проаналізовано перебіг ентеровірусних менингітів, підтверджених методом ПЛР, у пацієнтів віком від 3 тиж до 49 років. Частка хворих без плеоцитозу становила 30,0% серед дітей віком

≤ 2 міс, 13% — серед пацієнтів віком від 2 міс до 18 років, 4% — серед пацієнтів віком > 18 років. Усі хворі мали клінічні ознаки менингіту. Пункцію проведено не пізніше 48 год після початку хвороби [7].

Складним був діагностичний пошук щодо з'ясування етіології ураження ЦНС у хворих на VZV-менингіт. До отримання результатів ПЛР ліквору шкірні вияви оперізувального герпесу розцінювали як вияв імуносупресії на тлі первинного, ймовірно, ентеровірусного менингіту. Розвиток неврологічних ускладнень за рахунок реактивації VZV є відносно рідкісним, особливо у пацієнтів з імунокomпетентністю. У літературі описано декілька випадків, більшість з них у дорослих або літніх пацієнтів. Є дані, що VZV-менингіт виникає у 0,5—2,5% хворих на оперізувальний герпес [2, 9]. Інші автори вважають, що субклінічна інвазія VZV у ЦНС не є казуїстикою. У літературі описано випадки асептичного менингіту в результаті реактивованої VZV-інфекції без екзантеми [6].

Наведений випадок HSV 1/2-менингіту може доповнити статистику асептичного менингіту у дітей, спричиненого HSV 1/2 [4]. Описано випадки доброякісного рецидивуючого лімфоцитарного асептичного менингіту Молларе, асоційованого з HSV1/2, зі спонтанним відновленням [1].

Рецидивуючий перебіг зумовлений здатністю герпесвірусів трансформуватися в латентні форми, які тривалий час зберігаються в гангліях, реактивуються під впливом імуносупресивних ситуацій і спричиняють гострі та підгострі форми менингіту. Проведення ПЛР у лікворі дало змогу встановити етіологію менингіту та призначити протівірусну терапію.

Таким чином, раціональне використання лабораторних досліджень — основа для встановлення діагнозу та забезпечення успішного результату лікування.

Висновки

Більшість хворих на серозний менингіт (71,1%) мали вік 6—8 років. Оскільки у 44,7% пацієнтів менингеальні симптоми були сумнівними або негативними, на нашу думку, за підозри на менингіт необхідно провести цереброспинальну пункцію.

У практичній роботі діагноз серозних менингітів встановлюють за клінічними виявами хвороби. Частота встановлення етіології менингіту є низькою (31,5%). Метод полімеразної ланцюгової реакції має важливе значення для раннього підтвердження діагнозу.

Випадки менингіту при оперізувальному герпесі свідчать про можливість ураження нервової системи VZV в імунокomпетентних осіб. Симптоми менингіту можуть передувати висипу або виникати після його появи.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Т. П.;

збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Т. П., В. Г.; редагування тексту — В. Г.

Література

1. Бвтушенко В.В., Крамарьов С.О., Камінська Т.М. та ін. Випадок доброякісного рецидивуючого асептичного менингіту Молларе, що викликаний вірусом простого герпесу (HSV 1/2), у 9-річної дитини // Актуальна інфектологія. — 2018. — № 6 (2). — С. 103—105. http://nbuv.gov.ua/UJRN/akinf_2018_6_2_11
2. Покровська Т.В., Гнатюк В.В. Нове обличчя герпес-зостерної інфекції у дітей // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 1. — С. 77—81.
3. Ходак Л.А., Браилко В.И., Навет Т.И. и др. Критерии ранней этиологической диагностики серозных менингитов у детей // Scientific Journal «Science Rise». — 2015. — № 6 (4). — С. 60—67.
4. Azadfar S., Cheraghali F., Moradi A et al. Herpes simplex virus meningitis in children in south east of Caspian Sea // Iran Jundis-hapur J. Microbiol. — 2014. — Vol. 7 (1). — P. 8599.
5. Dommergues M.A., Harzic M., Gobert M.E. et al. Seasonal outbreak of enteroviral meningitis during summer 2005: experience of a French pediatric unit // Archives de Pédiatrie. — 2007. — Vol. 14 (8). — P. 964—970. DOI:10.1016/j.arcped.2007.03.030.
6. Ibrahim W., Elzouki A.N., Husain A., Osman L. Varicella Zoster aseptical meningitis: report of an atypical case and literature review // Am. J. Case Rep (Doha, Qatar). — 2015. — Vol. 16. — P. 594—597.
7. Graham A.K., Murdoch D.R. Association between cerebrospinal fluid pleocytosis and enteroviral meningitis // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 43 (3). — P. 1491.
8. Ki Wook Yun, Eun Hwa Choi, Hoan Jong Lee. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children // Archives of Disease in Childhood. — 2012. — Vol. 97 (10). — P. 874—878.
9. Kim M.A., Miyoung Y.R., Kim K.H., Chung H.J. A case of acute aseptic meningitis associated with herpes zoster // Korean Journal of Pediatrics. — 2009. — Vol. 52 (6). — P. 705—708.

Т. В. ПОКРОВСКАЯ, В. В. ГНАТЮК

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого

Диагностика серозных менингитов у детей

Цель — изучить эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности серозных менингитов (СМ) у детей во Львовской области, провести верификацию диагноза.

Материалы и методы. В исследование было включено 76 детей (49 (64,5%) мальчиков и 27 (35,5%) девочек) в возрасте от 1 до 17 лет с острым СМ, находившихся на стационарном лечении в областной инфекционной клинической больнице. Больным проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Диагноз СМ подтвержден результатами цитологического и биохимического исследований ликвора. Для верификации диагноза использовали вирусологическое, бактериологическое и бактериоскопическое исследование проб ликвора.

Результаты. Болели СМ статистически значимо чаще дети 6—8 лет. СМ был самостоятельной клинической формой у 55 (72,4%) больных ($p < 0,01$), проявлением комбинированной формы — у 21 (27,6%). Менингеальные симптомы были диссоциированными у 13 (17,1%) детей. Плеоцитоз 11—50 клеток/мл был у 16 (21,1%) пациентов, 51—150 клеток — у 25 (32,9%), 151—300 клеток — у 14 (18,4%), 301—500 клеток — у 12 (15,8%), 501—750 — у 2 (2,6%), >751 клетки — у 5 (6,6%). Диагноз энтеровирусного менингита подтвержден выделением ДНК энтеровирусов из ликвора у 18 (69,2%) из 26 пациентов. У 2 (7,7%) больных ликвор был не измененным, но из его образца выделена РНК энтеровируса.

Выводы. Большинство больных СМ (71,1%) были в возрасте 6—8 лет. Поскольку у 44,7% пациентов менингеальные симптомы были сомнительными или отрицательными, при подозрении на менингит необходимо провести цереброспинальную пункцию. В практической работе диагноз серозных менингитов устанавливается по клиническим проявлениям болезни. Частота выявления этиологии менингита низкая (31,5%). Метод полимеразной цепной реакции имеет важное значение для раннего подтверждения диагноза. Четыре случая менингита при опоясывающем герпесе свидетельствуют о возможности поражения нервной системы VZV у иммунокомпетентных лиц. Симптомы менингита могут предшествовать сыпи или возникать после ее появления.

Ключевые слова: серозный менингит, ликвор, ПЦР-диагностика.

T. V. POKROVSKA, V. V. HNATYUK

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Diagnosis of aseptic meningitis in children

Objective — to study the epidemiological and clinical-laboratory features of aseptic meningitis (AM) in children of Lviv region and to verify the diagnosis.

Methods and subjects. The course of serous meningitis was analyzed in 76 children aged 1—17 years (49 (64.5%) boys and 27 (35.5%) girls) who were under the inpatient treatment at the Infectious Diseases Department of Lviv Regional Clinical Hospital (LRCH). Patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. To verify the diagnosis, virological, bacteriological and bacterioscopic examination of the nasopharyngeal mucus, feces, and cerebrospinal fluid samples were performed. Polymerase Chain Reaction (PCR) method, serological diagnostic methods were applied.

Results. The most number of cases of aseptic meningitis (71.1%) falls on children aged 6 to 8 years. AM was an independent clinical form in 55 (72.4%) of 76 patients, a manifestation of the combined form was observed in 21 (27.6%) children. Meningeal symptoms were dissociated in 13 (17.1%) children. Pleocytosis was within the range of 11—50 cells/ μ l in 16 (21.1%) patients, 51—150 cells in 25 (32.9%) patients, 151—300 cells in 14 children (18.4%), 301—500 cells — in 12 (15.8%), 501—750 — in 2 (2.6%), more than 751 cells — in 5 (6.6%) persons. The diagnosis of enterovirus meningitis was proved by the detection of RNA enterovirus by PCR in cerebrospinal fluid in 18 (69.2%) out of 26 examined patients. In 2 (7.7%) patients, cerebrospinal fluid was not altered, but in its sample RNA enterovirus was isolated.

Conclusions. The majority of patients with serous meningitis (71.1%) were children aged 6 to 8 years. Since in 44.7% of patients meningeal symptoms were doubtful or negative, it was considered necessary to carry out a cerebrospinal puncture in case of suspected meningitis. The diagnosis of serous meningitis is set according to clinical manifestations the frequency of the etiology is low (31.5%). The PCR method is of particular value from the point of view of early diagnosis verification. Four cases of HZ-meningitis indicate the possibility of the nervous system injury in immunocompetent individuals. Symptoms of meningitis may precede a rash or occur after its onset.

Key words: aseptic meningitis, cerebrospinal fluid liquor, PCR-diagnostics.



Є. І. СЛИНЬКО, А. В. СПІРІДОНОВ, О. М. ХОНДА

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

Діагностика та хірургічне лікування хворих із фіксованим спинним мозком у дорослому віці

Мета — проаналізувати результати хірургічного лікування синдрому фіксованого спинного мозку у дорослих.

Матеріали і методи. У період з 2013 до 2019 р. в Інституті нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України проведено лікування 8 пацієнтів із синдромом фіксованого спинного мозку. У 2 хворих мало місце потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку, у 4 — ліпомієлоцеле, в 1 — ліпомієломенінгоцеле, в 1 — ліпомієлоцистоцеле. Спостерігали такі клінічні вияви: біль у поперековому відділі хребта і стопах, порушення ходи, часткову м'язову атрофію та повне порушення роботи тазових органів (відсутність ерекції у чоловіків, порушення акту сечовипускання та дефекації). Показаннями до операції були наявність синдрому фіксованого спинного мозку, вираженого неврологічного дефіциту і дані нейровізуалізації (спондилографії, мультиспіральної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії). Всім пацієнтам проводили стандартне клінічне обстеження, яке передбачало огляд невролога та нейрохірурга, а також просту спондилографію, мультиспіральну комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію. Рентгенограми виконували у стандартних (пряма і бічна) проєкціях. Магнітно-резонансну томографію проводили в сагітальній, аксильній та фронтальній площинах у стандартних T1- і T2-режимах.

Результати. У пацієнтів, які мали потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку, відзначено регрес неврологічної симптоматики у вигляді відновлення чутливості в ділянці промежини та часткове відновлення роботи тазових органів, у пацієнтів з ліпомієлоцеле — регрес больового синдрому в поперековому відділі хребта і збільшення сили в нижніх кінцівках, у пацієнтів з ліпомієноцістоцеле та ліпомієлоцистоцеле — регрес больового синдрому в стопах та поперековому відділі хребта.

Висновки. Дорослим пацієнтам з діагнозом «фіксований спинний мозок» у разі прогресування клінічної симптоматики та наявності органічних порушень для поліпшення якості життя і часткового відновлення чутливості та роботи тазових органів показано оперативне втручання.

Ключові слова: фіксований спинний мозок, *spina bifida*, ліпома, *conus medullaris*, *filum terminale*.

Синдром фіксованого спинного мозку об'єднує низку захворювань, для яких характерна фіксація спинного мозку різної природи та його натяг у сагітальному напрямку. Клінічна картина специфічна: випадіння функцій каудальних відділів спинного мозку та його корінців (поєднання рухових, чутливих, трофічних і тазових порушень), кістково-суглобові порушення та дисфункції інших внутрішніх органів [12]. Причини захворювання різні: як

потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку, так і будь-які інтрадуральні новоутворення (пухлини, *spina bifida*, ліпомієлоцеле, ліпомієломенінгоцеле, ліпомієлоцистоцеле, рубцева/спайкова тканина), які фіксують каудальні відділи спинного мозку до мозкових оболонок або прилеглих тканин [8, 14]. Зазвичай пухлинну та рубцеву фіксацію до синдрому фіксованого і натягнутого спинного мозку не відносять. Синдром фіксованого спинного мозку — органічне порушення, котре виникає внаслідок фіксації спинного мозку

© Є. І. Слинко, А. В. Спирідонов, О. М. Хонда, 2019

певним об'ємним утворенням, що спричиняє характерні симптоми. Аномально низьке розташування *conus medullaris* призводить до неврологічних, опорно-рухових, вегетативних і шлунково-кишкових порушень [3, 7]. Клінічна картина синдрому фіксованого спинного мозку досить широка і залежить від віку пацієнта та причини фіксації спинного мозку. Незважаючи на те що синдром фіксованого спинного мозку є давно відомою патологією, його лікування асоціюється з проблемами.

З 1976 р. у літературі дедалі частіше трапляється термін «tethered cord syndrome» — синдром фіксованого спинного мозку у пацієнтів з наднижнім (каудальним) положенням спинного мозку [10].

Основною метою хірургічного лікування при синдромі фіксованого спинного мозку є звільнення мозку від аномальної фіксації, запобігання прогресуванню атрофії спинного мозку та неврологічного дефіциту.

Синдром фіксованого спинного мозку у дорослих виявляють нечасто через незначну клінічну симптоматику в дитячому та молодому віці. Хворим з вираженою клінічною симптоматикою діагноз зазвичай встановлюють у дитячому віці та проводять хірургічне лікування [4].

Пацієнти з фіксованим спинним мозком можуть мати широкий спектр симптомів: шкірні вияви, симптоми неврологічного (парез нижніх кінцівок, порушення чутливості), ортопедичного, аноректального та урологічного характеру, а також больового синдрому. Можуть мати місце інші симптоми: сколіоз, клишоногість, контрактури тощо. Дисфункція сечовипускання є найчастішим симптомом у дорослому віці [13].

Неврологічна симптоматика різноманітна: як нижній монопарез, парапарез, плегії, спастичність, гіпореклексія або гіперрефлексія, м'язова атрофія, сенсорна дисфункція.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є золотим стандартом для оцінки і встановлення діагнозу, оскільки надає інформацію, яка необхідна для визначення патології та планування лікування.

Хірургічне лікування синдрому фіксованого спинного мозку у дорослих є дискусійним, тому що значного поліпшення і повного відновлення функцій не відбувається [1]. Результат лікування у пацієнтів із синдромом фіксованого спинного мозку залежить від тяжкості доопераційної симптоматики [6, 11]. До найпоширеніших післяопераційних ускладнень відносять лікворею, інфікування

рани, менінгіт, погіршення неврологічної та урогенітальної симптоматики [5].

Синдром фіксованого спинного мозку у дорослих значною мірою впливає на якість життя, яка поступово погіршується без надання висококваліфікованої медичної допомоги [2].

Мета роботи дослідження — проаналізувати результати хірургічного лікування синдрому фіксованого спинного мозку у дорослих.

Матеріали і методи

У період з 2013 до 2019 р. в Інституті нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України проведено лікування 8 пацієнтів з синдромом фіксованого спинного мозку. У 2 хворих мало місце потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку, у 4 — ліпомієлоцеле, в 1 — ліпомієломенінгоцеле, в 1 — ліпомієлоцистоцеле. Спостерігали такі клінічні вияви: біль у поперековому відділі хребта і стопах, порушення ходи, часткова м'язова атрофія та повне порушення роботи тазових органів (відсутність ерекції у чоловіків, порушення акту сечовипускання та дефекації). Всі хворі мали неврологічний дефіцит у вигляді моторної дисфункції, яку легко можна оцінити до та після оперативного втручання [9].

Показаннями до операції були наявність синдрому фіксованого спинного мозку, вираженого неврологічного дефіциту і дані нейровізуалізації (спондилографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ), МРТ).

Усім пацієнтам проводили стандартне клінічне обстеження, яке передбачало огляд невролога та нейрохірурга, а також просту спондилографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію. Рентгенограми виконували у стандартних (пряма і бічна) проєкціях. Магнітно-резонансну томографію проводили в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах у стандартних T1- і T2-режимах.

Результати та обговорення

Діагноз фіксованого спинного мозку встановлено на підставі характерної клінічної картини, детального анамнезу захворювання і даних нейровізуалізації (МКСТ і МРТ) (рис. 1—3).

Використання МРТ доцільне для візуалізації *conus medullaris*, оцінки товщини *filum terminale*, підшкірної ліпоми, рівня закінчення спинного мозку та місця фіксації і натягу спинного мозку на ліпомі.



Рис. 1. МРТ, сагітальні зрізи. Натягнутий та фіксований на ліпомі спинний мозок на рівні S1

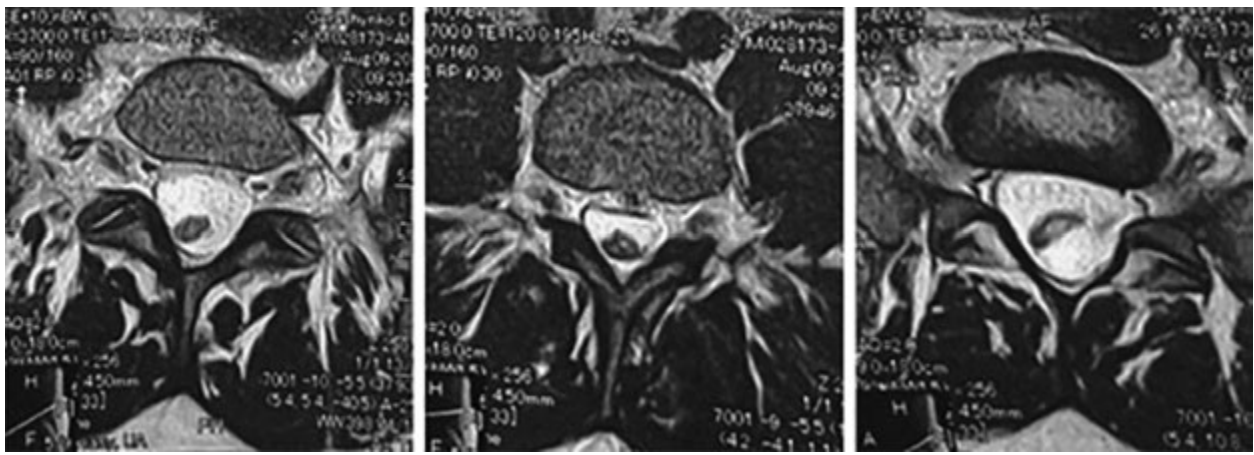


Рис. 2. МРТ, аксіальні зрізи. Натягнутий та фіксований на ліпомі спинний мозок на рівні S1

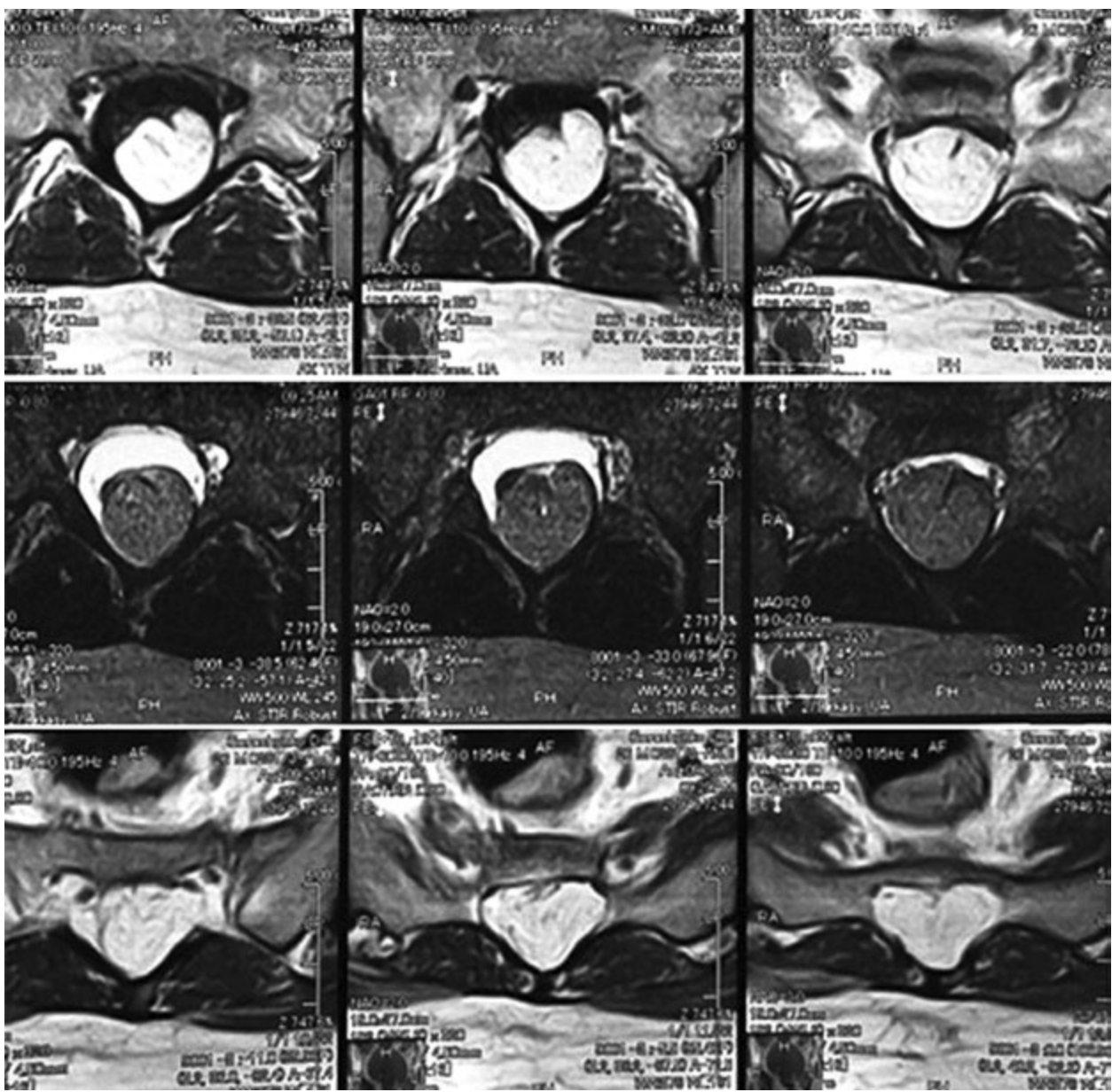


Рис. 3. МРТ, аксіальні зрізи. Натягнутий та фіксований на ліпомі спинний мозок на рівні S1. Спинний мозок простежується на рівні S1

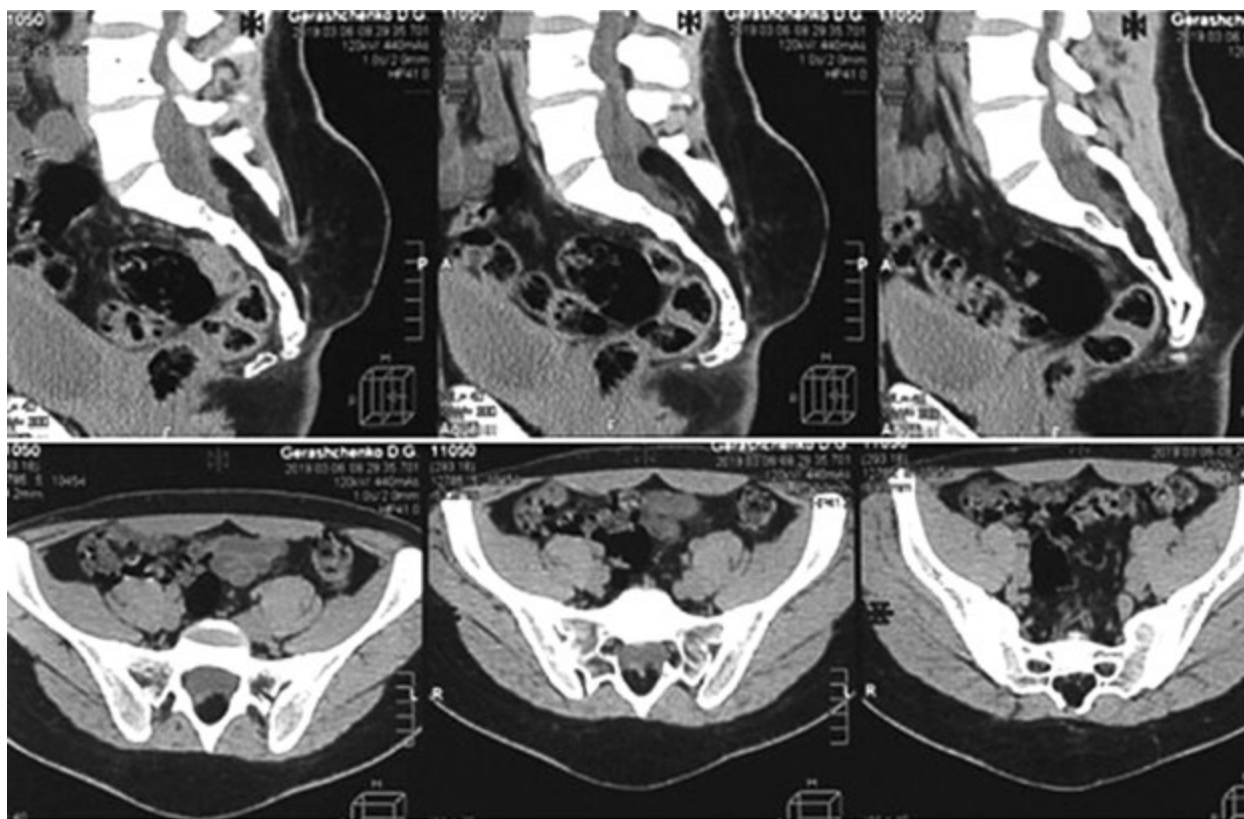


Рис. 4. КТ. Натягнутий та фіксований на ліпомі спинний мозок на рівні S1

МСКТ допомагає виявити наявність *spina bifida*, крізь яку об'ємне утворення (ліпома, ліпомієлоцеле, ліпомієломенінгоцеле, ліпомієлоцистоцеле) проростає і спричинює натяг та фіксацію спинного мозку (рис. 4).

У деяких випадках можливе використання електроміографії для оцінки функції сегментарних корінців.

Хірургічне лікування синдрому фіксованого спинного мозку

У пацієнтів можна було чітко виділити 3 синдромокомплекси: подовжений спинний мозок унаслідок потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку, натягнутий і подовжений спинний мозок унаслідок ліпомієлоцеле, ліпоми.

Пацієнта за допомогою аналгетиків та міорелаксантів вводили в наркоз та підключали до апарата штучного дихання. У разі потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку проводили розріз м'яких тканин на заздалегідь розміченому за допомогою методів візуалізації (електронно-оптичні перетворювачі, МРТ) рівні. Виконували ламінектомію на заданому рівні. Візуалізували та відкривали тверду мозкову оболонку. Визначали *filum terminale*. Ідентифікації допомагала інтраопераційна електронейроміографія або електростимуляція біполярною коагуляцією в режимах низьких напруг. Після ідентифікації *filum terminale* її обов'язково коагулювали, оскільки

живляча артерія може спричинити післяопераційне ускладнення у вигляді гематоми. Після перерізання *filum terminale* матеріал відправляли на гістологічне дослідження.

У разі ліпомієлоцеле на заздалегідь розміченому за допомогою методів візуалізації (електронно-оптичні перетворювачі, МРТ) рівні проводили розріз м'яких тканин. Видаляли підшкірну ліпому. На цьому рівні виконували ламінектомію. Наступним етапом



Рис. 5. Звільнення спинного мозку

проводили видалення об'ємного утворення (ліпому) епідурально щодо твердої мозкової оболонки. Ліпому зазвичай мали зв'язок зі спинним мозком, виповнювали субдуральні простори і проростали або дизгенетично виходили за межі твердої мозкової оболонки. За допомогою мікроскопа (×8) проводили відділення твердої мозкової оболонки по краях від ліпому. Візуалізували спинний мозок, який проростала та компримувала ліпому. Поетапно ліпому відділяли та видаляли зі спинного мозку, залишаючи певні її нашарування на його поверхні (1—2 мм), щоб запобігти механічному (ятрогенному) ураженню спинного мозку (рис. 5). Ліпому відправляли на гіс-

тологічне дослідження. Операцію завершували відділенням рубцевих зрощень спинного мозку з твердою мозковою оболонкою, дурупластикою, накладанням пошарових швів на рану.

У разі ліпомієломенінгоцеле відмінність у хірургічному лікуванні полягала в тому, що закривали кістковий дефект (*spina bifida*), а спинний мозок та нервові корінці поміщали в кфанал та закривали твердою мозковою оболонкою.

У разі ліпомієлоцистоцеле грижовий мішок із ліквором відкривали та випускали ліквор, що зменшувало компресію на спинний мозок та його корінці. Грижовий мішок ушивали.

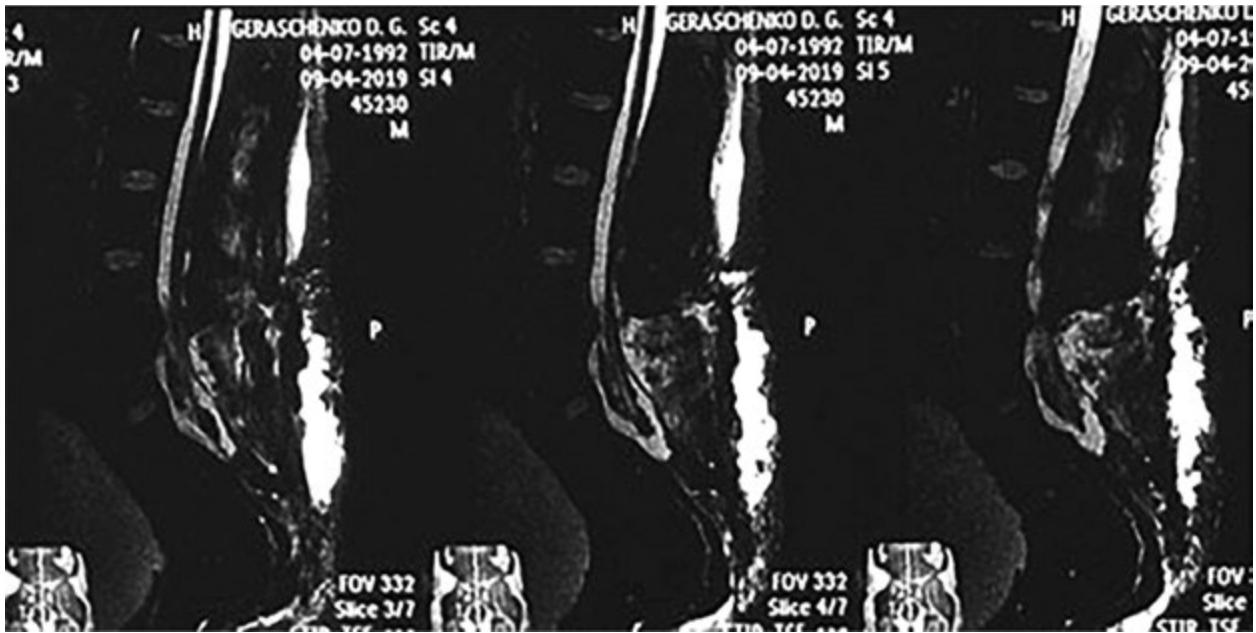


Рис. 8. МРТ у T2-режимі. Спинний мозок розташований на рівні S1, навколо нього спостерігається ліквор, натяг та фіксацію спинного мозку усунуто

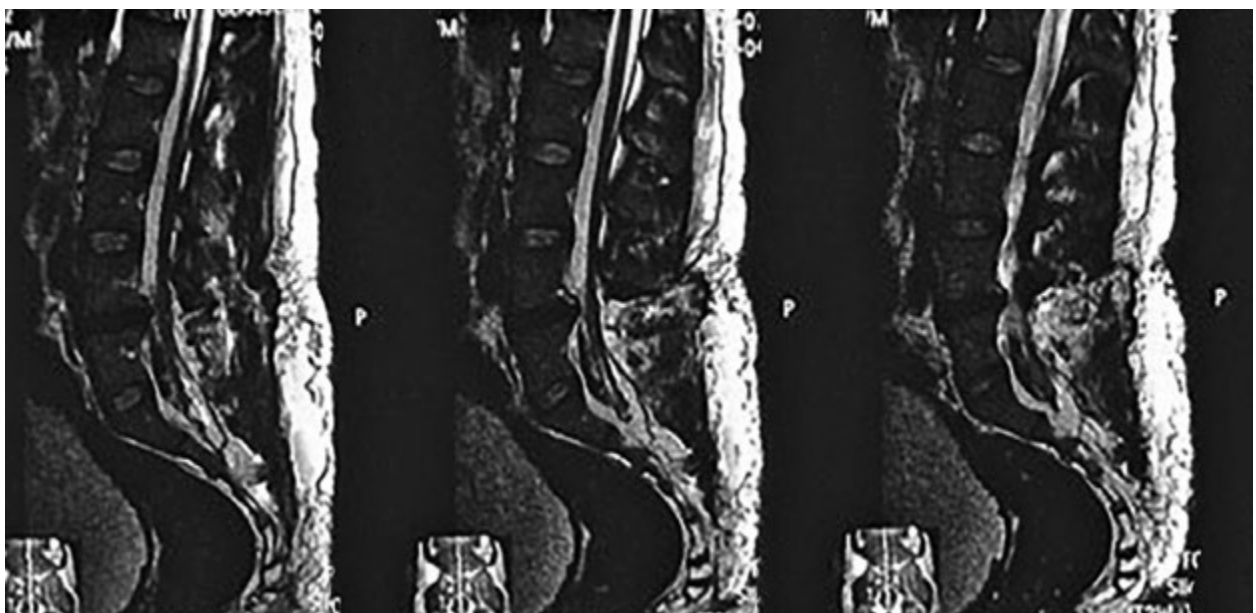


Рис. 9. МРТ у T1-режимі. Спинний мозок розташований на рівні S1, навколо нього спостерігається ліквор, натяг та фіксацію спинного мозку усунуто

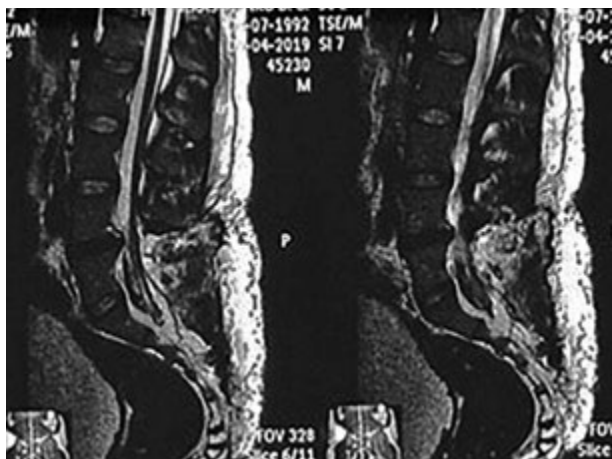


Рис. 10. МРТ у Т2-режимі. Спинний мозок розташований на рівні S1, відсутня його фіксація

У післяопераційний період (протягом 10 днів перебування в стаціонарі) пацієнти отримували медикаментозне та відновне лікування. Всі пацієнти відзначали поліпшення у вигляді регресу неврологічного дефіциту. Інші скарги залишались на доопераційному рівні.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Є. С., А. С.; збір і обробка матеріалу, написання тексту — Є. С., А. С., О. Х.

У пацієнтів, котрі мали потовщення або склерозування термінальної частини спинного мозку, відзначено регрес неврологічної симптоматики у вигляді відновлення чутливості в ділянці промежини та часткове відновлення роботи тазових органів, у пацієнтів з ліпомієлоцеле — регрес больового синдрому в поперековому відділі хребта і збільшення сили в нижніх кінцівках, у пацієнтів з ліпоменінгоцеле та ліпомієлоцистоцеле — регрес больового синдрому в стопах та поперековому відділі хребта.

При проведенні контрольної МРТ на рівні ураження відзначено відсутність підшкірної ліпони, зменшення компресії та натягу спинного мозку, появу вільних лікворних шляхів навколо конуса — епіконуса (рис. 6—10).

Висновки

Дорослим пацієнтам з діагнозом «фіксований спинний мозок» у разі прогресування клінічної симптоматики та наявних органічних порушень для поліпшення якості життя і часткового відновлення чутливості та роботи тазових органів показане оперативне втручання.

Література

1. Alsowayan O., Alzahrani A., Farmer J.P. et al. Comprehensive analysis of the clinical and urodynamic outcomes of primary tethered spinal cord before and after spinal cord untethering // *J. Pediatr. Urol.* — 2016. — Vol. 12(5). — P. e1-e285. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.02.012. Epub 2016 Mar 15.
2. Amiri A. R., Kanesalingam K., Srinivasan V., Price R. F. Adult tethered cord syndrome resembling plantar fasciitis and peripheral neuropathy // *BMJ. — Case Rep.* — 2013. — Vol. 2013. — pii: bcr2013201437. doi: 10.1136/bcr-2013-201437.
3. Bai S. C., Tao B. Z., Wang L. K. et al. Aggressive resection of congenital lumbosacral lipomas in adults: indications, techniques, and outcomes in 122 patients // *World Neurosurg.* — 2018. — Vol. 112. — P. e331-e341. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.044. Epub 2018 Jan 11.
4. Gao J., Kong X., Li Z. et al. Surgical treatments on adult tethered cord syndrome: A retrospective study // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — Vol. 95(46). — P. e5454.
5. Garg K., Tandon V., Kumar R. et al. Management of adult tethered cord syndrome: our experience and review of literature // *Neuro India.* — 2014. — Vol. 62(2). — P. 137—143.
6. Horrion J., Houbart M. A., Georgiopoulos A., Bottosso N. Adult intradural lipoma with tethered spinal cord syndrome // *JBR-BTR.* — 2014. — Vol. 97(2). — P. 121.
7. Hou Y., Sun J., Shi J. et al. Clinical evaluation of an innovative operative procedure in the treatment of the tethered cords syndrome // *Spine J.* — 2018. — Vol. 18(6). — P. 998—1004. doi: 10.1016/j.spinee.2017.10.009. Epub 2017 Oct 18.
8. Jackson C., Yang B. W., Bi W. L. et al. Adult tethered cord syndrome following chiari decompression // *World Neurosurg.* — 2018. — Vol. 112. — P. 205—208. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.165. Epub 2018 Feb 1.
9. Maurya V. P., Rajappa M., Wadwekar V. et al. Tethered cord syndrome—a study of the short-term effects of surgical detethering on markers of neuronal injury and electrophysiologic parameters // *World Neurosurg.* — 2016. — Vol. 94. — P. 239—247.
10. Safaee M. M., Winkler E. A., Chou D. Mini-open spinal column shortening for the treatment of adult tethered cord syndrome // *J. Clin. Neurosci.* — 2017. — Vol. 44. — P. 315—319. doi: 10.1016/j.jocn.2017.07.037. Epub 2017 Aug 5.
11. Selcuki M., Mete M., Barutcuoglu M. et al. Tethered cord syndrome in adults: experience of 56 patients // *Turk. Neurosurg.* — 2015. — Vol. 25(6). — P. 922—929.
12. Shukla M., Sardhara J., Sahu R. N. et al. Adult versus pediatric tethered cord syndrome: clinicoradiological differences and its management // *Asian J. Neurosurg.* — 2018. — Vol. 13(2). — P. 264—270. doi: 10.4103/1793-5482.228566.
13. Sofuoglu O. E., Abdallah A., Emel E. et al. Management of tethered cord syndrome in adults: experience of 23 cases // *Turk Neurosurg.* — 2017. — Vol. 27(2). — P. 226—236. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.15892-15.1.
14. Sun J., Zhang Y., Wang H. et al. Clinical outcomes of primary and revision untethering surgery in patients with tethered cords syndrome and spinal bifida // *World Neurosurg.* — 2018. — Vol. 116. — P. e66-e70.

Е. І. СЛЫНЬКО, А. В. СПИРИДОНОВ, А. Н. ХОНДА

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

Диагностика и хирургическое лечение больных с фиксированным спинным мозгом во взрослом возрасте

Цель — проанализировать результаты хирургического лечения синдрома фиксированного спинного мозга у взрослых.

Материалы и методы. В период с 2013 до 2019 г. в Институте нейрохирургии имени А. П. Ромоданова НАМН Украины проведено лечение 8 пациентов с синдромом фиксированного спинного мозга. У 2 больных имело место утолщение или склерозирование терминальной части спинного мозга, у 4 — липомиелоцеле, у 1 — липомиеломенингоцеле, у 1 — липомиелоцистоцеле. Наблюдали такие клинические проявления: боли в поясничном отделе позвоночника и стопах, нарушение походки, частичную мышечную атрофию и полное нарушение работы тазовых органов (отсутствие эрекции у мужчин, нарушение акта мочеиспускания и дефекации). Показаниями к операции были наличие синдрома фиксированного спинного мозга, выраженного неврологического дефицита и данные нейровизуализации (спондилографии, мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование, которое предусматривало осмотр невролога и нейрохирурга, а также простую спондилографию, мультиспиральную компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Рентгенограммы выполняли в стандартных (прямая и боковая) проекциях. Магнитно-резонансную томографию проводили в сагиттальной, аксиальной и фронтальной плоскостях в стандартных T1- и T2-режимах.

Результаты. У пациентов, имевших утолщение или склерозирование терминальной части спинного мозга, отмечен регресс неврологической симптоматики в виде восстановления чувствительности в области промежности и частичное восстановление работы тазовых органов, у пациентов с липомиелоцеле — регресс болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника и увеличение силы в нижних конечностях, у пациентов с липоменингоцеле и липомиелоцистоцеле — регресс болевого синдрома в стопах и поясничном отделе позвоночника.

Выводы. Взрослым пациентам с диагнозом «фиксированный спинной мозг» при прогрессировании клинической симптоматики и наличии органических нарушений для улучшения качества жизни и частичного восстановления чувствительности и работы тазовых органов показано оперативное вмешательство.

Ключевые слова: фиксированный спинной мозг, *spina bifida*, липома, *conus medullaris*, *filum terminale*.

Ye. I. SLYNKO, A. V. SPIRIDONOV, O. M. KHONDA

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

Diagnosis and surgical treatment of patients with tethered cord syndrome in adulthood

Objective — to analyze the results of tethered cord syndrome surgery in adult patients.

Methods and subjects. The study enrolled 8 patients with a tethered cord syndrome who underwent the treatment from 2013 to 2019 in Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Patients had the following forms of the disease: 2 patients had thickening or sclerosis of the *filum terminale*, 4 — lipomielocele, 1 — lipomielomeningocelle, 1 — lipomielocystocele. Among the clinical manifestations there were: pain in the lumbar spine, pain in the feet, movement disorders, partial muscular atrophy and complete disruption of the pelvic organs (no erection in men, urination and defecation dysfunction). The indications for the operation were the presence of a tethered cord syndrome, severe neurological deficiency and neuroimaging (roentgen, CT, MRI). A standard clinical examination was performed to all patients, including an examination by a neurologist and neurosurgeon. The diagnostic complex included the roentgen of spine, CT, MRI. Roentgenograms were performed in standard (direct and lateral) projection. MRI was performed to all patients in sagittal, axial, and in the frontal plane in standard T1 and T2 regimens.

Results. 2 patients, who had thickening or tissue sclerosis of the *filum terminale*, demonstrated a regression of neurological symptoms in the form of restoration of sensitivity in the perineum region and partial restoration of the pelvic organs. 4 patients with lipomielocele demonstrated the regression of pain syndrome in the lumbar spine and increased strength in the lower extremities. Patients with lipomielomeningocelle and lipomielocystocele had the regression of pain syndrome in the feet and in the lumbar spine.

Conclusions. It is recommended to perform a surgery to adult patients with tethered cord syndrome especially in case of progression of clinical symptoms and existing organic disorders to improve the quality of life and partial restoration of sensitivity and functioning of the pelvic organs.

Key words: tethered cord syndrome, *spina bifida*, lipoma, *conus medullaris*, *filum terminalis*.



Л. А. ДЗЯК, А. А. ШУЛЬГА, А. Н. ШУЛЬГА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Особенности электрофизиологического мониторинга у больных с дискогенными острыми пояснично-крестцовыми радикулопатиями

Цель — установить оптимальные сроки электрофизиологической диагностики острых пояснично-крестцовых радикулопатий (ПКР), обусловленных грыжами межпозвоночных дисков, при проведении клинико-электромиографического и нейрометрического мониторинга.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов с острыми компрессионными ПКР, обусловленными вертеброгенной патологией. В зависимости от характера вертеброгенных нарушений больных распределили на две клинические группы. В основную группу включено 45 пациентов, у которых ПКР была обусловлена дискогенной патологией в сочетании со стенозирующим процессом в позвоночном канале и латеральных отверстиях. Контрольную группу составили 55 лиц, у которых ПКР развилась на фоне патологии межпозвоночного диска на уровне одного позвоночно-двигательного сегмента. Исследование проведено в динамике на 1—7, 10—14 и 30-е сутки.

Результаты. Стимуляционная электронейромиография и игольчатая электромиография у пациентов с дискогенными ПКР только на 30-е сутки позволили подтвердить аксонально-демиелинизирующий характер изменений как в проксимальных зонах корешковых сегментов, так и в более дистальных отделах — периферических нервах. Проведение нейрометрического мониторинга позволило впервые объективно оценить состояние тонких ноцирецепторов (миелинизированных волокон типа Аβ и Аδ и немиелинизированных волокон С-типа) у больных с дискогенными острыми ПКР. При острых ПКР, обусловленных грыжами межпозвоночных дисков, независимо от уровня поражения в большей степени повреждаются сенсорные афференты, отвечающие за проведение тактильной и температурной чувствительности и быстрое проведение боли.

Выводы. Электронейромиография может быть использована для нейрофизиологической оценки денервационно-реиннервационного процесса при острых ПКР лишь на 3-й неделе с момента заболевания. Нейрометрия позволяет объективизировать оценку состояния сенсорных афферентов пораженных корешков уже с первых дней диско-радикулярного конфликта и может быть предложена как метод ранней диагностики острых ПКР.

Ключевые слова: пояснично-крестцовая радикулопатия, межпозвоночная грыжа диска, электронейромиография, нейрометрия.

В Украине вертеброгенные заболевания занимают одну из лидирующих позиций в структуре общей заболеваемости населения, при этом около 80 % жителей как минимум один раз в жизни испытывали боль в нижней части спины [4, 12]. Около 30 % случаев первичной инвалидизации

связаны с заболеваниями, вызванными дегенеративными изменениями в межпозвоночных дисках пояснично-крестцового отдела позвоночника [2, 6]. Ежегодно наблюдается тенденция к омоложению контингента пациентов, особенно с пояснично-крестцовыми радикулопатиями (ПКР), обусловленными грыжами межпозвоночных дисков, имеющими склонность к затяжному,

© Л. А. Дзяк, О. О. Шульга, О. М. Шульга, 2019

а иногда — к рецидивирующему течению [8]. Это обуславливает актуальность поиска новых подходов к ранней диагностике ПКР [5].

Для объективной оценки функционального состояния корешкового нерва, вовлеченного в диско-радикулярный конфликт, используют нейрофизиологические обследования: игольчатую и стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) и методики количественного сенсорного тестирования, в частности нейрометрию [9, 10, 13, 14]. Стимуляционная ЭНМГ позволяет оценить состояние проводящей функции аксонов периферических нервов, а игольчатая — выявить особенности функциональных изменений, происходящих в исследуемой мышце, и определить степень вовлечения ее в патологический процесс [3, 11]. С помощью нейрометрического исследования можно провести точную функциональную оценку тонких немиелинизированных С-волокон, отвечающих за медленное проведение болевых импульсов, толстых миелинизированных А β -волокон — отвечающих за тактильную чувствительность и А δ -волокон — отвечающих за температурную чувствительность и быстрое проведение болевых импульсов. На эти основные виды сенсорных проводников приходится более 90 % чувствительных волокон в периферическом нерве. Оценить их состояние невозможно с помощью других электрофизиологических методов [1]. Выраженность тех или иных проявлений ПКР напрямую зависит от типа нервных волокон, вовлеченных в диско-радикулярный конфликт. Установление наиболее значимых патофизиологических механизмов течения заболевания позволит разработать новые стратегии лечения радикулопатий.

Цель — оценить оптимальные сроки электрофизиологической диагностики острых пояснично-крестцовых радикулопатий, обусловленных грыжами межпозвоночных дисков, при проведении клинико-электромиографического и нейрометрического мониторинга.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациентов с острыми компрессионными ПКР, обусловленными вертеброгенной патологией. В зависимости от характера вертеброгенных нарушений больных распределили на две клинические группы. В основную группу включено 45 пациентов, у которых ПКР была обусловлена дискогенной патологией в сочетании со стенозирующим процессом в позвоночном канале и латеральных отверстиях. Контрольную группу составили 55 лиц, у которых ПКР развилась на фоне патологии межпозвоночного диска на уровне одного позвоночно-двигательного сегмента.

Исследование проведено в динамике на 1—7 (этап I), 10—14 (этап II) и 30-е (этап III) сутки. Временные интервалы обследования больных выбраны с учетом патоморфологических стадий заболевания.

Острая стадия (1—7-е сутки) характеризуется развитием экссудативного воспаления, перифокальным отеком прилегающей к зоне диско-радикулярного конфликта клетчатки, сдавлением эпидурального пространства, корешков и питающих их сосудов, а также позвоночного венозного сплетения.

Подострый период (2—3 нед) — стадия продуктивного воспаления, сопровождающаяся формированием спаек вокруг грыжи, которые деформируют эпидуральное пространство, сдавливая корешки.

Начало пролиферативного периода соответствовало ранней стадии восстановления (4—6 нед).

Нейровизуализационную оценку диско-радикулярного конфликта проводили на рентгеновском компьютерном томографе Toshiba (120 кВ, 206 мА·с, 0,75—1,00 с), ЭНМГ — с помощью аппарата «Neuropack-8» (Nihon Kohden, Япония), нейрометрию — с помощью аппарата Neurometer NS3000 (США).

Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel и программного продукта Statistica for Windows 6.1 (Microsoft).

Результаты и обсуждение

Исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Анализ полученных данных проводили с учетом динамики электронейромиографических и нейрометрических показателей.

Данные стимуляционной ЭНМГ позволили проанализировать скорость распространения возбуждения (СРВ), параметры мышечного ответа (М-ответ), оценить проводимость по проксимальным отделам исследуемых нервов (F-волна). С помощью игольчатой ЭНМГ оценили длительность, амплитуду и форму потенциала двигательных единиц (ПДЕ), а также наличие спонтанной мышечной активности (потенциалов фибрилляции и положительную островолновую активность), что позволило выявить наличие денервационных или реиннервационных процессов в соответствующем миотоме.

Данные, полученные при изучении СРВ по моторным и сенсорным волокнам, приведены в табл. 1.

Анализ полученных данных указывал на то, что показатели СРВ в обеих группах на этапах I и II были в пределах нормы и на этапе III в основной группе отмечено снижение СРВ как по моторным, так и по сенсорным волокнам, при этом снижение скорости по сенсорным волокнам было большим ($p < 0,05$). В контрольной группе показатели СРВ были статистически значимо ($p < 0,05$) снижены к этапу III только по сенсорным волокнам, а по двигательным — соответствовали референтным значениям.

Для уточнения функционального состояния проксимальных сегментов бедренного, малоберцового и большеберцового нервов у больных использовали метод определения СРВ с использованием поздних ответов или F-волн. F-ответ — это

Таблиця 1
Скорість розповсюдження возбуждення по двигательним і чутливим волокнами
на стороні поразення, м/с

Уровень поражения	Волокна	Основная группа			Контрольная группа		
		I этап	II этап	III этап	I этап*	II этап	III этап*
L 3	Двигательные	48,1±3,2	47,3±2,1	41,6±2,7	52,1±2,4	51,4±2,1	47,1±3,8
	Сенсорные	49,0±2,4	47,9±3,0	37,8±1,5	50,1±3,1	51,3±2,7	39,3±2,9
L 4	Двигательные	51,6±2,8	50,3±2,2	38,3±2,9	51,4±2,7	51,8±3,0	45,8±2,4
	Сенсорные	50,5±1,9	48,7±2,3	36,9±4,3	50,2±3,1	49,9±3,2	38,8±3,6
L 5	Двигательные	47,6±1,8	47,1±2,1	37,4±3,4	50,4±2,9	51,1±3,0	44,3±4,1
	Сенсорные	48,0±2,1	47,8±2,5	35,5±3,2	49,8±2,8	50,5±3,6	37,5±2,8
S 1	Двигательные	50,9±3,1	49,9±2,7	37,1±2,8	53,0±3,2	52,7±2,8	43,8±3,9
	Сенсорные	49,4±2,0	49,0±3,1	35,1±4,1	50,5±3,7	48,3±3,5	36,7±3,5

* Различия относительно основной группы статистически значимы для всех уровней поражения ($p < 0,05$).

Таблиця 2
Характеристика F-волн на стороні поразення

Уровень поражения	Этап	Минимальная латентность, мс	Максимальная латентность, мс	Хронодисперсия	Минимальная амплитуда, мкВ	Максимальная амплитуда, мкВ
Основная группа						
L 3	I	51,6±3,1	54,2±2,9	2,6±0,7	45,6±2,4	421,0±31,2
	II	53,2±2,9	58,1±3,2	4,9±3,0	49,0±2,7	461,1±25,5
	III	55,0±1,0	59,0±0,9	4,0±0,8	47,0±2,3	485,0±28,9
L 4	I	53,1±2,8	56,1±3,0	3,0±1,2	47,2±2,7	417,2±29,9
	II	50,1±2,4	57,4±2,9	7,3±2,5	52,0±3,1	483,2±27,4
	III	60,1±3,4	64,8±4,1	4,7±2,5	46,4±3,4	471,0±12,3
L 5	I	54,2±2,7	58,2±3,1	4,2±0,9	50,1±2,6	444,3±40,1
	II	49,7±3,3	56,1±3,5	6,4±2,2	43,2±3,6	400,3±32,0
	III	61,5±3,9	65,3±3,5	3,8±1,7	47,8±4,4	463,3±30,1
S 1	I	55,3±3,4	59,0±2,5	3,7±1,3	52,1±2,3	435,2±29,7
	II	54,8±2,7	58,0±2,8	3,2±0,7	51,1±4,0	479±26,7
	III	59,1±3,6	63,8±3,1	4,7±1,9	45,2±4,5	481,4±29,2
Контрольная группа						
L 3	I	49,9±2,1	55,1±2,9	5,2±1,9	43,8±1,3	447,7±27,8
	II	50,9±2,6	57,2±3,0	6,3±2,3	45,5±2,0	431,2±30,3
	III	52,6±1,8	55,7±1,5	3,1±1,5	49,1±1,5	339,3±9,1
L 4	I	52,3±4,0	55,9±2,9	3,6±0,9	48,1±2,7	439,2±30,1
	II	54,1±3,4	58,3±3,3	4,2±1,9	49,3±3,4	472,3±40,2
	III	51,4±3,5	55,4±4,3	3,0±1,6	45,2±3,9	347,3±10,4
L 5	I	55,1±3,7	58,3±3,1	3,2±1,3	50,2±3,9	473,2±34,4
	II	54,3±2,4	59,0±3,5	4,7±1,8	50,1±3,9	480,8±36,7
	III	54,2±3,7	59,3±3,3	5,1±1,7	44,7±4,6	389,1±10,8
S 1	I	54,9±4,0	59,2±3,1	4,3±2,2	50,9±4,0	480,3±24,2
	II	4,18±2,7	54,3±3,2	6,2±2,1	48,8±3,9	401,2±19,9
	III	50,1±4,9	56,4±4,2	5,3±2,1	46,1±3,7	369,2±12,3

Таблиця 3

Показатели амплитуды М-ответа у пациентов выделенных клинических групп

Нерв	Сторона	Основная группа			Контрольная группа		
		I этап	II этап	III этап	I этап*	II этап	III этап*
N. Femoralis	Пораженная	4,9 ± 1,1	5,3 ± 1,1	4,3 ± 0,6	4,6 ± 1,3	4,1 ± 0,9	4,8 ± 0,5
	Интактная	5,2 ± 1,3	5,5 ± 1,3	5,0 ± 0,8	4,9 ± 1,4	5,0 ± 1,3	4,9 ± 0,6
N. Tibialis	Пораженная	5,2 ± 1,5	5,0 ± 1,3	4,7 ± 0,9	4,9 ± 1,0	5,4 ± 1,3	5,1 ± 0,7
	Интактная	4,9 ± 1,1	4,3 ± 0,9	4,9 ± 0,9	5,3 ± 1,4	5,3 ± 1,6	5,4 ± 0,9
N. Peroneus	Пораженная	5,6 ± 1,8	5,1 ± 1,4	4,9 ± 0,8	4,6 ± 1,3	5,0 ± 1,5	4,6 ± 0,7
	Интактная	5,3 ± 1,7	4,9 ± 1,2	5,2 ± 0,7	4,7 ± 1,3	5,2 ± 1,9	5,3 ± 0,5

* Различия относительно основной группы статистически значимы для всех параметров ($p < 0,05$).

вызванный непрямой супрамаксимальной стимуляцией нерва ответ мышцы, возникающий через десятки миллисекунд после М-ответа. F-волна является следствием антидромного возбуждения двигательных нейронов спинного мозга. Для возникновения F-волны импульсу необходимо пройти по моторным волокнам антидромно к телам мотонейронов, аксоны которых формируют исследуемый нерв, и ортодромно вернуться по двигательным волокнам к мышце. Таким образом, электрический импульс дважды проходит по поврежденному СМК, что теоретически повышает вероятность выявления отклонений от нормы при радикулопатии.

Результаты изучения F-волны приведены в табл. 2.

При оценке показателей, характеризующих F-волны, обращало внимание более значимое удлинение минимальной и максимальной латентностей на всех этапах исследования (наиболее выраженное на этапе III) в основной группе пациентов, а также выраженное снижение амплитудных показателей у пациентов обеих групп независимо от уровня поражения ($p < 0,05$), что указывало на на-

личие аксонально-демиелинизирующего процесса в проксимальном корешковом сегменте, подтверждающая диагноз радикулопатии.

Для оценки состояния аксонов на исследуемых уровнях изучали амплитуду М-ответа, которая отражала количество и синхронность активации двигательных единиц мышцы (табл. 3).

При анализе М-ответа как в основной, так и в контрольной группе на всех этапах исследования не выявлено существенных отклонений от нормальных показателей ($p < 0,05$), что свидетельствовало о радикулярном повреждении и позволило исключить такие заболевания, как туннельные синдромы и аксональные полинейропатии.

Для оценки степени выраженности денервационно-реиннервационных процессов, протекающих в мышцах, применяли стандартную игольчатую электромиографию, которая предусматривала изучение спонтанной (рисунок) и произвольной активности и оценку изменения параметров ПДЕ. Это позволяет объективно оценить денервационно-реиннервационные процессы в мышцах в условиях формирования компенсаторной иннервации,

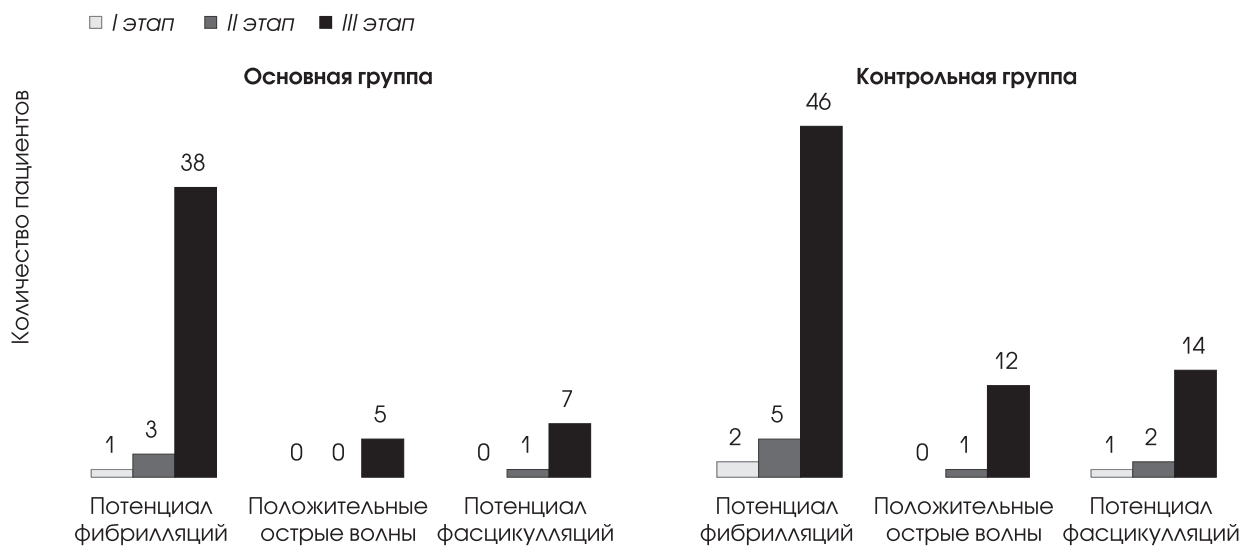


Рисунок. Частота и характер спонтанной мышечной активности

проследить все этапы развития и степень выраженности денервации мышцы.

Анализ данных выявил, что потенциалы фибрилляций на этапе I определялись в основной группе у 1 (2,2%) пациента, в контрольной группе — у 2 (3,6%), на этапе II — соответственно у 3 (6,7%) и 5 (9,1%), на этапе III — у 38 (84,4%) и 46 (83,6%).

Положительные острые волны на этапах I и II отсутствовали у пациентов обеих групп (за исключением 1 (1,8%) случая в контрольной группе на этапе II). На этапе III в основной группе выявлены у 5 (11,1%) пациентов, в контрольной группе — у 12 (21,8%).

Потенциалы фасцикуляций на этапе I в основной группе не определялись, на этапе II отмечены у 1 (2,2%) пациента, на этапе III — у 7 (15,5%). В контрольной группе на этапе I выявлены у 1 (1,8%) больного, на этапе II — у 2 (3,6%), на этапе III — у 14 (25,5%).

Таким образом, денервационные процессы, отражающие нестабильность мембран денервированных мышечных волокон, были более выражены у пациентов контрольной группы на этапе III.

Для уточнения электромиографических стадий денервационно-реиннервационного процесса проведен многокомпонентный анализ ПДЕ (табл. 4).

При анализе показателей ПДЕ установлено, что в обеих группах на первых двух этапах исследования они соответствовали нормальным показателям и только к этапу III отмечено нарастание амплитуды, увеличение длительности и латентности спайка ПДЕ, числа турнов при нормальном или несколько увеличенном количестве фаз ПДЕ. Данные изменения характерны для IIIA и IIIB электромиографических стадий денервационно-реиннервационного процесса, указывающих на начало реиннервационных изменений в пораженной мышце.

Таким образом, стимуляционная ЭНМГ и игольчатая электромиография у пациентов с дискогенными ПКР только к этапу III позволили подтвердить аксонально-демиелинизирующий характер изменений не только в проксимальных зонах корешковых сегментов, но и в более дистальных отделах — периферических нервах.

Количественное сенсорное тестирование (нейрометрия) проводили с использованием автоматического электродиагностического прибора Neurometer NS3000 по стандартной методике фирмы-производителя на уровне пораженного корешкового нерва, выше- и нижележащего корешков (табл. 5). Автоматический характер обследования позволил свести к минимуму зависимость полученных результатов от субъективного восприятия пациента.

Т а б л и ц а 4

Параметры потенциала двигательных единиц, зарегистрированных в двигательной точке

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	I этап	II этап	III этап	I этап*	II этап	III этап*
Четырехглавая мышца, радикулопатия корешка L4						
Латентность спайка	8,1 ± 2,4	5,4 ± 1,9	2,4 ± 1,5	10,2 ± 3,1	6,7 ± 2,1	2,5 ± 1,6
Длительность спайка, мс	9,2 ± 3,3	6,3 ± 2,9	3,2 ± 1,7	8,8 ± 2,7	7,1 ± 3,2	2,9 ± 1,5
Амплитуда, мкВ	632 ± 121	801 ± 145	1256 ± 451	574 ± 182	786 ± 175	1056 ± 227
Количество турнов ПДЕ	2,7 ± 0,9	3,3 ± 1,2	5,3 ± 2,1	2,5 ± 1,1	3,2 ± 1,7	4,5 ± 1,9
Количество фаз ПДЕ	2,2 ± 1,0	2,9 ± 1,2	3,8 ± 1,1	2,1 ± 0,8	3,1 ± 1,3	3,7 ± 0,9
Передняя большеберцовая мышца, радикулопатия корешка L5						
Латентность спайка	3,3 ± 1,3	2,9 ± 1,5	2,2 ± 1,6	8,2 ± 2,1	5,9 ± 1,7	2,3 ± 1,2
Длительность спайка, мс	8,5 ± 3,1	5,7 ± 2,1	3,0 ± 1,5	9,2 ± 3,4	7,5 ± 2,3	2,7 ± 1,3
Амплитуда, мкВ	654 ± 138	903 ± 241	1380 ± 318	743 ± 185	893 ± 210	1132 ± 286
Количество турнов ПДЕ	2,4 ± 0,5	2,8 ± 1,2	5,2 ± 2,0	2,7 ± 0,8	3,2 ± 1,1	4,1 ± 1,3
Количество фаз ПДЕ	3,1 ± 0,6	2,9 ± 1,2	3,7 ± 1,7	2,7 ± 1,1	3,1 ± 1,4	3,6 ± 1,8
Передняя большеберцовая мышца, радикулопатия корешка S1						
Латентность спайка	4,2 ± 1,8	3,1 ± 1,6	2,4 ± 1,4	4,0 ± 1,8	3,4 ± 1,6	2,5 ± 1,5
Длительность спайка, мс	6,7 ± 2,3	4,2 ± 1,7	2,9 ± 1,6	7,1 ± 2,6	4,7 ± 2,0	2,6 ± 1,7
Амплитуда, мкВ	782 ± 225	690 ± 201	1396 ± 723	656 ± 189	801 ± 172	1242 ± 525
Количество турнов ПДЕ	2,9 ± 0,6	3,7 ± 1,2	5,1 ± 1,8	3,8 ± 1,3	3,1 ± 1,5	4,9 ± 2,1
Количество фаз ПДЕ	2,6 ± 0,7	2,9 ± 1,1	3,5 ± 0,8	3,2 ± 1,2	3,0 ± 1,4	3,4 ± 0,9

* Различия относительно основной группы статистически значимы для всех параметров ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Оценка состояния тонких ноцицепторов по данным количественного сенсорного тестирования в зависимости от пола, баллы

Тип волокон		Основная группа			Контрольная группа		
		I этап	II этап	III этап	I этап	II этап	III этап
C	Мужчины	6,7 ± 1,1	7,2 ± 1,8	8,8 ± 2,3	13,8 ± 2,1	5,3 ± 3,4	10,2 ± 2,1
	Женщины	5,6 ± 1,3	7,6 ± 2,0	7,4 ± 1,9	13,2 ± 2,1	9,9 ± 2,5	8,7 ± 2,4
Aβ	Мужчины	5,2 ± 1,8	5,9 ± 0,9	7,7 ± 2,8	17,1 ± 4,0	13,5 ± 3,3	7,9 ± 2,4
	Женщины	4,5 ± 2,1	5,1 ± 1,7	8,1 ± 2,5	14,2 ± 3,6	5,7 ± 2,3	8,6 ± 3,7
Aδ	Мужчины	5,0 ± 1,4	5,2 ± 1,2	7,0 ± 2,2	16,5 ± 3,2	5,0 ± 1,3	9,4 ± 3,6
	Женщины	4,1 ± 1,9	3,9 ± 1,5	8,7 ± 2,9	17,3 ± 4,1	5,8 ± 2,5	10,1 ± 2,6

Установлено, что на этапе I при пороговой величине стимуляции чувствительные нарушения у пациентов основной группы носили выраженный гиперестетический характер, за исключением тонких немиелинизированных C-волокон у мужчин. В контрольной группе сенсорные изменения указывали на гипестезию и ответ на раздражение со стороны C-волокон был минимальным у мужчин и женщин. Наиболее значимые гиперестетические нарушения наблюдали у женщин основной группы на этапах I и II ($p < 0,05$). Так, порог восприятия электрического тока был у них минимальным на частоте 2 кГц на этапе II, а на частоте 250 Гц — на этапе I. К этапу III у женщин отмечена тенденция к нормализации показателей при проведении по волокнам типа Aδ и Aβ.

Наиболее выраженные гипестетические изменения в контрольной группе выявлены при раздражении волокон типа Aβ и Aδ. Так, величина пороговой стимуляции на частоте 2 кГц, полученной с Aβ-волокон, на этапе I была максимальной. Функция C-волокон у всех пациентов контрольной группы была нарушена в значительно меньшей степени, но при этом отмечена гипестетическая направленность чувствительных нарушений.

На этапе II у пациентов основной группы наметилась тенденция к улучшению нейрометрических показателей. У мужчин на этом этапе при проведении по Aδ-волоконам показатель улучшился незначительно, а у женщин отмечено его незначительное ухудшение, при этом была зарегистрирована минимальная величина порога восприятия электротока. У мужчин контрольной группы при изучении функционирования Aδ-волокон на этапе I зафиксирована тенденция к быстрому переходу из состояния выраженной гиперестезии в гипестезию.

При оценке функционирования Aβ-афферентов на этапе II у мужчин контрольной группы отмечен регресс гиперестетических показателей, а у женщин — изменения, аналогичные выявленным при изучении Aδ-волокон.

При изучении C-волокон установлено, что у больных контрольной группы на этапе II гипер-

эстетические изменения, выявленные на этапе I у мужчин, в 15 случаях частично нормализовались, а у 6 больных — перешли в незначительно выраженные гипестетические изменения. У женщин эти показатели имели тенденцию к перманентному снижению гиперпатии.

На этапе III в основной группе отмечена нормализация функционирования C-афферентов пораженных корешков практически у всех мужчин (23) и большинства женщин (27). Порог восприятия электрического тока при оценке функционирования Aβ-волокон в основной группе в большинстве случаев к последнему этапу возвращался к нормальным показателям как у женщин, так и у мужчин. Аналогичную картину наблюдали в этой группе больных при стимуляции Aδ-волокон. К этапу III у большинства пациентов отмечена нормализация показателей порога восприятия электрического тока по Aδ-волоконам. У пациентов контрольной группы к этому этапу наблюдали нормализацию показателей функционирования Aβ-, Aδ- и C-волокон. Установлено, что уже с первых дней диско-радикалярного конфликта существенно дезорганизуется функционирование всех сенсорных афферентов пораженного корешкового нерва. У больных основной группы при пороговой величине стимуляции чувствительные изменения в исследуемых волокнах носили гиперестетический характер на первых двух этапах исследования с последующей нормализацией показателей к этапу III у 46 (83,6 %) пациентов.

У больных контрольной группы на этапе I состояние всех изучаемых чувствительных афферентов пораженных корешков в отличие от основной группы оценивали как гипестетическое, наиболее выраженные изменения зарегистрированы в волокнах, отвечающих за проведение тактильной и температурной чувствительности. На этапе II гипестетические изменения в немиелинизированных C-волоконнах у большинства пациентов контрольной группы исчезали и восстанавливалось нормальное функционирование этих волокон. Состояние волокон типа Aβ и Aδ в этот период расценивали как

выраженную дисфункцию, так как у 46,7 % пациентов сохранялись гиперестетические изменения, у 53,3 % — показатели указывали на гипестезию. К этапу III у большинства пациентов контрольной группы (86,7 %) наблюдали нормализацию нейрометрических показателей во всех изучаемых сенсорных волокнах.

Таким образом, проведение нейрометрического мониторинга позволило впервые объективно оценить состояние тонких ноцирецепторов (миелинизированных волокон типа A β и A δ и немиелинизированных волокон C-типа) у больных с дискогенными острыми ПКР. Выявлено, что при острых ПКР, обусловленных грыжами межпозвоночных дисков, независимо от уровня поражения в большей степени повреждаются сенсорные афференты, отвечающие за проведение тактильной и температурной чувствительности и быстрое проведение боли. Определена закономерность в динамике изменений показателей стимуляции исследуемых волокон. Так, на этапе I при пороговой величине стимуляции чувствительные изменения в исследуемых волокнах у пациентов основной группы носили гиперестетический характер, а у лиц контрольной группы — гипестетический. На этапе II у больных основной группы отмечена тенденция к улучшению нейрометрических показателей, а у больных контрольной группы — выраженная сенсорная дисфункция. К этапу III у 83,6 % пациентов основной группы и у 86,7 % — контрольной наблюдали

полное восстановление функциональной активности миелинизированных волокон типа A β и A δ и немиелинизированных C-волокон.

Выводы

Стимуляционная электронейромиография и игольчатая электромиография могут быть использованы для нейрофизиологической оценки денервационно-реиннервационного процесса при острых пояснично-крестцовых радикулопатиях лишь на 3-й неделе с момента заболевания. Это можно объяснить тем, что радикулярный нерв в пояснично-крестцовом отделе позвоночника формируется из нескольких корешков и повреждение одного из них существенно не влияет на результат электромиографии. Участок поврежденного нерва в зоне диско-радикулярного конфликта имеет обычно небольшую площадь по отношению ко всему его разрезу, так как известно, что в случае демиелинизации менее 50 % аксонов спинномозгового корешка сохраняется способность нерва к нормальному функционированию.

Нейрометрия позволяет объективизировать оценку состояния сенсорных афферентов пораженных корешков уже с первых дней диско-радикулярного конфликта и может быть предложена для применения в повседневной врачебной практике неврологами, вертебрологами, нейрохирургами как метод ранней диагностики острых пояснично-крестцовых радикулопатий.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — Л. Д.; сбор материала — А. А. Ш., А. Н. Ш.; обработка материала, статистическая обработка данных — А. А. Ш.; написание текста — Л. Д., А. А. Ш., А. Н. Ш.

Литература

- Басанцева Н. Ю., Зинченко Ю. С., Старшинова А. А., Яблонский П. К. Особенности диагностики нейропатии малых волокон при различных заболеваниях (обзор литературы) // Педиатрия. — 2018. — № 9(6). — С. 101—110.
- Дзяк Л. А., Шульга А. Н., Шульга А. А. Новые возможности в диагностике пояснично-крестцовых радикулопатий, обусловленных грыжами межпозвоночных дисков // Міжнар. неврол. журн. — 2012. — № 5(51). — С. 58—65.
- Ипполитова Е. Г., Верхозина Т. К., Кошкарева З. В. Значение ЭМГ и ЭНМГ в диагностике и лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (обзор литературы) // Acta biomedical scientifica. — 2018. — № 3(6). — С. 59—68. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.8.
- Исайкин А. И., Кузнецов И. В., Иванова М. А., Кавелина А. В. Дискогенные боли в пояснице. Современные концепции патогенеза, дифференциальной диагностики и тактики лечения // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 40. — С. 6—16. <http://umedp.ru/upload/iblock/055/isaykin.pdf>;
- Слободин Т. Н., Маслова И. Г. Патогенез и современный комплексный подход в лечении болевых синдромов в неврологии // Междунар. неврол. журн. — 2018. — № 6(100). DOI: 10.22141/2224-0713.6.100.2018.146453
- Adelmanesh F., Jalali A., Shirvani A. et al. The diagnostic accuracy of gluteal trigger points to differentiate radicular from nonradicular low back pain // The Clinical Journal of Pain. — 2016. — Vol. 32(8). — P. 666—672.
- Cho S., Ferrante M., Levin K., Harmon R., So Y. Utility of electrodiagnostic testing in evaluating patients with lumbosacral radiculopathy: an evidence-based review // Muscle & Nerve. — 2010. — Vol. 42. — P. 276—282.
- Deyo R.A., Mirza S. K. Herniated lumbar intervertebral disc // The New England Journal of Medicine. — 2016. — Vol. 374. — P. 1763—1772. DOI: 10.1056/NEJMc1512658
- Kubis N., Lozeron P. Elettromiografia. Velocità di conduzione nervosa // EMC — Neurologia. — 2015. — Vol. 15(4). — P. 1—13. DOI: 10.1016/S1634-7072(15)73972-3
- Li J. M., Tavee J. O. Electrodiagnosis of radiculopathy // Handbook of Clinical Neurology. — Elsevier, 2019. — P. 305—316. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00056-4>
- Rana A., Ghouse A., Govindarajan R. Radiculopathies // Neurophysiology in Clinical Practice. — 2016. — N 1. — P. 204.
- Tarulli A. V., Raynor E. Lumbosacral radiculopathy // Neurologic clinics. — 2007. — Vol. 25(2). — P. 387—405. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.01.008
- Walk D., Fisher M., Doundoulakis S., Hemmati M. Somatosensory evoked potentials in the evaluation of lumbosacral radiculopathy // Neurology. — 1992. — Vol. 42(6).
- Yousuf S., Musa A., Abdelhai A., Ahmed A. Electrodiagnostic evaluation of lumbosacral radiculopathy caused by lumbar intervertebral disc herniation // Journal of the Neurological Sciences. — 2017. — Vol. 381. — P. 1089. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3073>

Л. А. ДЗЯК, О. О. ШУЛЬГА, О. М. ШУЛЬГА
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Особливості електрофізіологічного моніторингу у хворих із дискогенними гострими попереково-крижовими радикулопатіями

Мета — оцінити оптимальні терміни електрофізіологічної діагностики гострих попереково-крижових радикулопатій (ПКР), зумовлених грижами міжхребцевих дисків, при проведенні клініко-електроміографічного і нейрометричного моніторингу.

Матеріали і методи. Обстежено 100 пацієнтів з гострими компресійними ПКР, зумовленими вертеброгенною патологією. Залежно від характеру вертеброгенних порушень хворих розподілили на дві клінічні групи. До основної групи залучено 45 пацієнтів, у яких ПКР була зумовлена дискогенною патологією в поєднанні зі стенозувальним процесом у хребтовому каналі та латеральних отворах. Контрольну групу утворили 55 осіб, у яких ПКР розвинулася на тлі патології міжхребцевого диска на рівні одного хреботно-рухового сегмента. Дослідження проведено в динаміці в 1-шу—7-му, 10—14-ту \geq 30-ту добу.

Результати. Стимуляційна електронейроміографія і голчаста електроміографія у пацієнтів із дискогенними ПКР лише на 30-ту добу дали змогу підтвердити аксонально-дем'єлінізуючий характер змін як у проксимальних зонах корінцевих сегментів, так і в дистальніших відділах — периферичних нервах. Проведення нейрометричного моніторингу дало змогу вперше об'єктивно оцінити стан тонких ноцирецепторів (мієлінізованих волокон типу А β і А δ та мієлінізованих волокон С-типу) у хворих із дискогенними гострими ПКР. При гострих ПКР, зумовлених грижами міжхребцевих дисків, незалежно від рівня ураження більшою мірою пошкоджуються сенсорні аференти, які відповідають за проведення тактильної та температурної чутливості та швидке проведення болю.

Висновки. Електронейроміографія може бути використана для нейрофізіологічної оцінки денерваційно-реіннерваційного процесу при гострих ПКР лише на 3-й тиждень з моменту захворювання. Нейрометрія дає змогу об'єктивно оцінити стан сенсорних аферентів уражених корінців вже з перших днів диско-радикулярного конфлікту і може бути запропонована як метод ранньої діагностики гострих ПКР.

Ключові слова: попереково-крижова радикулопатія, міжхребцева грижа диска, електронейроміографія, нейрометрія.

L. A. DZYAK, O. O. SHULGA, O. M. SHULGA
SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Features of electrophysiological monitoring in patients with discogenic acute lumbosacral radiculopathies

Objective — to conduct electroneuromyography and quantitative sensory testing to assess the optimal timing of electrophysiological diagnosis of lumbosacral radiculopathies caused by intervertebral discs herniation.

Methods and subjects. 100 people with acute compression lumbar-sacral radiculopathies due to vertebrogenic pathology were examined. Patients were randomized into two groups: the main that consisted of 45 people with lumbosacral radiculopathy caused by discogenic pathology in combination with the stenosis in the vertebral canal and/or lateral openings and a control group of 55 people with lumbosacral radiculopathy developed against the background of the pathology of the intervertebral disk at the level of one vertebral motor segment. The study was conducted in dynamics on the day 1—7, day 10—14, day 30.

Results. Stimulation electroneuromyography and needle electromyography in patients with discogenic lumbosacral radiculopathies only by the 30th day of the study allowed to confirm axonal — demyelinating character of changes not only in proximal zones of root segments, but also in more distal sections — in peripheral nerves. Neurometric monitoring allowed for the first time to assess objectively the state of thin nociceptors (myelinated fibers of A β - and A δ - types and unmyelinated fibers of C-type) in patients with discogenic lumbosacral radiculopathy. It has been found that in lumbosacral radiculopathy caused by intervertebral disks hernia, regardless of the level of lesion, sensory afferents responsible for carrying out tactile and temperature sensitivity and for rapid carrying out of pain are more damaged.

Conclusions. ENMG can be used for neurophysiological evaluation of denervational-reinnervational process in acute lumbosacral radiculopathy only 3 weeks from the moment of disease. Neurometry allows to objectify the assessment of the state of sensory afferents of affected roots already from the first days of disco-radical conflict and can be proposed as a method of early diagnosis of acute lumbosacral radiculopathy.

Key words: lumbosacral radiculopathies, intervertebral hernia, electroneuromyography, neurometry.



Н. В. ДОМРЕС, А. І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Особливості клінічних виявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеня тяжкості захворювання

Мета — вивчити особливості клінічних виявів спастичності за шкалою Ashworth у хворих на розсіяний склероз (РС) залежно від типу перебігу, тривалості захворювання та ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS.

Матеріали і методи. Обстежено 72 хворих на РС з ознаками спастичності (37 жінок і 35 чоловіків віком від 22 до 60 років). Оцінку неврологічного дефіциту проводили за шкалою EDSS, кількісну оцінку вираженості змін м'язового тону — за модифікованою шкалою Ashworth (Modified Ashworth Scale).

Результати. Середній бал спастичності у групі з тривалістю захворювання до 5 років становив $1,38 \pm 0,15$, у групі з тривалістю 6—10 років — $1,47 \pm 0,14$, у групі з тривалістю понад 10 років — $1,91 \pm 0,15$. Коефіцієнт кореляції між рівнем спастичності та тривалістю захворювання — 0,368 (середньої сили прямо пропорційний зв'язок). Середній бал спастичності у групі пацієнтів із рецидивно-ремісивним типом РС становив $1,24 \pm 0,1$, у групі хворих із вторинно-прогресивним типом — $2,06 \pm 0,16$, у групі пацієнтів із первинно-прогресивним типом — $1,76 \pm 0,31$. Різниця між трьома групами за критерієм Краскела—Уолліса була статистично значущою ($p < 0,0001$). Коефіцієнт кореляції між спастичністю і типом перебігу захворювання — 0,7 (сильний прямо пропорційний зв'язок). Середній бал спастичності у пацієнтів із балом за шкалою EDSS 3—4 становив $0,82 \pm 0,12$, у хворих з балом 4,5—5,5 — $1,29 \pm 0,09$, у пацієнтів з балом 6—7 — $2,34 \pm 0,19$. Різниця між трьома групами за критерієм Краскела—Уолліса була статистично значущою ($p < 0,0001$). Коефіцієнт кореляції між спастичністю та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS — 0,681 (близький до сильного прямо пропорційний зв'язок). При порівнянні груп з різним ступенем порушень у пірамідній системі (переважно ступенем парезів кінцівок) виявлено статистично значущу ($p < 0,0001$) різницю показників. Між рівнем спастичності та ступенем пірамідних порушень виявлено прямо пропорційний сильний зв'язок ($r_s = 0,687$).

Висновки. Хворі з тяжкою інвалідизацією за шкалою EDSS мають вищий бал спастичності за шкалою Ashworth. Найбільший рівень спастичності мають хворі з вторинно-прогресивним типом перебігу, найменший — пацієнти з рецидивно-ремісивним типом. Виявлено тенденцію до підвищення рівня спастичності при збільшенні тривалості захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, спастичність, шкала Ashworth.

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізувальне захворювання центральної нервової системи, яке найчастіше вражає активно працюючих осіб віком 20—30 років і призводить до інвалідизації. Спастичність — типова ознака РС [1, 2, 8], яка трапляється у 80—85 % хворих [7, 9]. Вона обмежує участь у суспільному житті, насамперед через

порушення рухових функцій, і впливає на рівень інвалідизації за розширеною шкалою порушень життєдіяльності Куртцке (EDSS).

Ретельне обстеження тону м'язів і значення ступеня спастичності не є обов'язковим під час звичайного огляду невролога, хоча діагностика цих розладів на ранніх етапах захворювання може сприяти своєчасному лікуванню і поліпшенню якості життя.

© Н. В. Домрес, А. І. Соколова, 2019

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком, тривалістю захворювання та ступенем неврологічного дефіциту за шкалою EDSS

Показник	Кількість пацієнтів
Вік, роки	
22—35	24 (33%)
36—45	26 (36%)
46—60	22 (31%)
Тривалість, роки	
0—5	23 (32%)
6—10	28 (39%)
> 10	21 (29%)
EDSS, бали	
3—4	19 (27%)
4,5—5,5	37 (51%)
6—7	16 (22%)

Мета роботи — вивчити особливості клінічних виявів спастичності за шкалою Ashworth у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості захворювання та ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS.

Матеріали і методи

Обстежено 72 хворих на РС з ознаками спастичності, які проходили лікування у Київському міському центрі розсіяного склерозу. Серед них були 37 жінок і 35 чоловіків віком від 22 до 60 років (середній вік — $(40,4 \pm 1,5)$ року). Тривалість захворювання становила від 11 міс до 39 років (середня тривалість — $(9,89 \pm 0,8)$ року) (табл. 1).

Усі хворі мали клінічно достовірний діагноз за критеріями МакДональда (2016). Усім хворим проведено клініко-неврологічне дослідження з оцінкою неврологічного дефіциту за шкалою EDSS. Ін-

валідація хворих за шкалою EDSS становила від 3 до 7 балів (у середньому — $(5,2 \pm 0,16)$ бала).

Для кількісної оцінки вираженості змін м'язового тону застосовували модифіковану шкалу Ashworth (Modified Ashworth Scale). Тонус вимірювали у групах м'язів екстензорів і флексорів. При цьому застосовували таку градацію:

0 балів — немає підвищення м'язового тону;

1 бал — незначне підвищення м'язового тону, що виявляється напруженням і розслабленням при мінімальному опорі вкінці руху, коли уражена частина (частини) здійснюють згинання або розгинання;

1+ бал — незначне підвищення м'язового тону, що виявляється напруженням, за якою слідує мінімальний опір при здійсненні частини руху, що залишилася (менше половини);

2 бали — більш помітне збільшення м'язового тону практично в усьому обсязі руху, але рух здійснюється легко;

3 бали — значне збільшення м'язового тону, пасивні рухи утруднені;

4 бали — уражені частини ригідні при згинанні або розгинанні.

Статистичну обробку даних проводили методами описової статистики: вираховували середнє арифметичне значення та стандартну похибку середнього значення ($M \pm m$), медіану та міжквартильний інтервал ($Me (Q_1-Q_3)$).

Оцінку вірогідності для аналізу трьох вибірок здійснювали за критерієм Краскела — Уолліса. Кореляційно-регресійний аналіз проводили з визначенням непараметричного критерію Спірмена для порядкових ознак у трьох вибірках даних.

Результати та обговорення

Пацієнтів розділили на три групи залежно від тривалості захворювання:

- мала тривалість (до 5 років) — 23 хворі;
- середня тривалість (6—10 років) — 28 хворих;
- велика тривалість (понад 10 років) — 21 хворий.

Середній бал спастичності за шкалою Ashworth

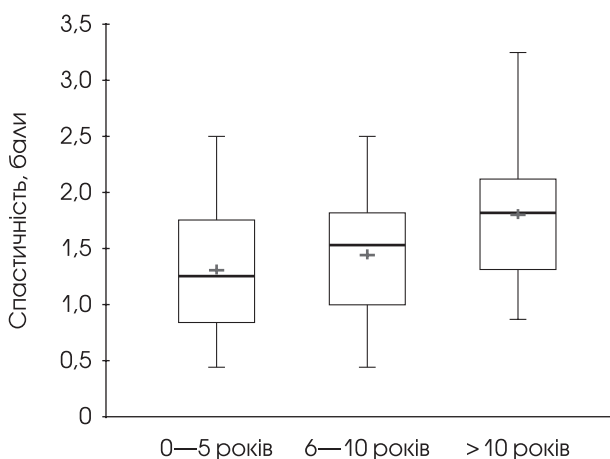


Рис. 1. Залежність спастичності від тривалості хвороби

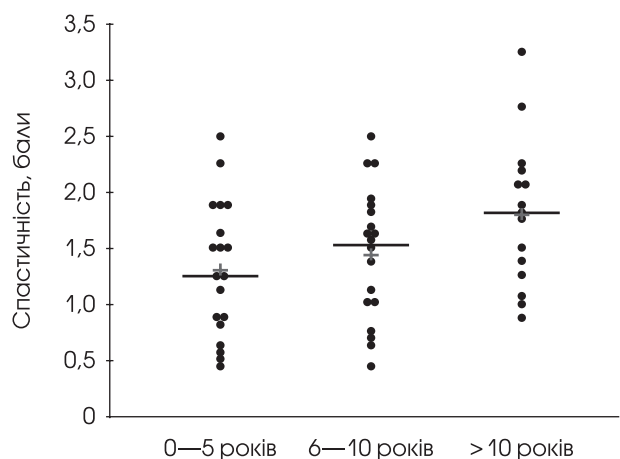


Рис. 2. Діаграма розсіювання рівня спастичності пацієнтів залежно від тривалості хвороби

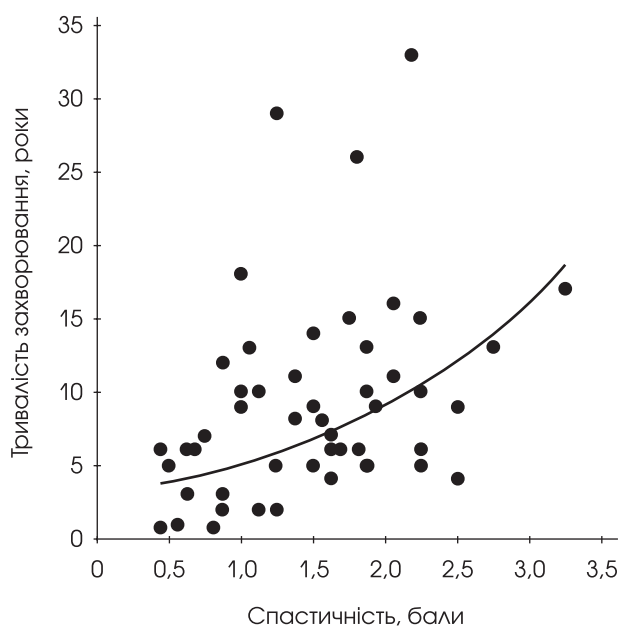


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між рівнем спастичності та тривалістю захворювання ($r_s = 0,368$)

становив $1,87 \pm 0,14$. Вираженість спастичності була неоднаковою: у групі з малою тривалістю захворювання — $1,38 \pm 0,15$, у групі із середньою тривалістю — $1,47 \pm 0,14$, у групі з великою тривалістю — $1,91 \pm 0,15$ (рис. 1, 2), міжквартильний інтервал становив відповідно $0,82$ — $1,82$, $1,02$ — $1,83$ і $1,33$ — $2,13$, медіана — $1,29$, $1,53$ і $1,81$. Різниця між трьома групами за критерієм Краскела—Уолліса не була статистично значущою ($p = 0,8$).

Коефіцієнт кореляції між рівнем спастичності та тривалістю захворювання — $0,368$ (рис. 3).

Обстежено пацієнтів з такими типами перебігу:

- рецидивно-реміттивним (РРРС) — 41 пацієнт;
- вторинно-прогресивним (ВПРС) — 24 пацієнти;
- первинно-прогресивним (ППРС) — 7 пацієнтів.

Середній бал спастичності у групі пацієнтів із РРРС становив $1,24 \pm 0,1$, у групі із ВПРС — $2,06 \pm 0,16$, у групі із ППРС — $1,76 \pm 0,31$ (рис. 4, 5), міжквартильний інтервал — $0,89$ — $1,65$, $1,89$ — $2,31$ і $1,39$ — $2,21$ відповідно, медіана — $1,18$, $2,05$ та $1,86$. Різниця між трьома групами за критерієм Краскела—Уолліса була статистично значущою

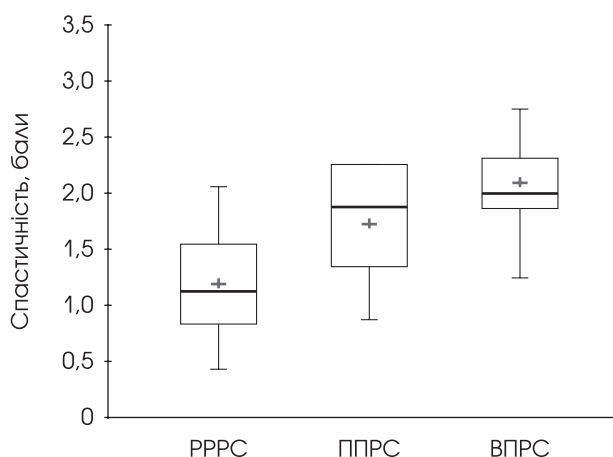


Рис. 4. Середній бал спастичності залежно від типу перебігу захворювання

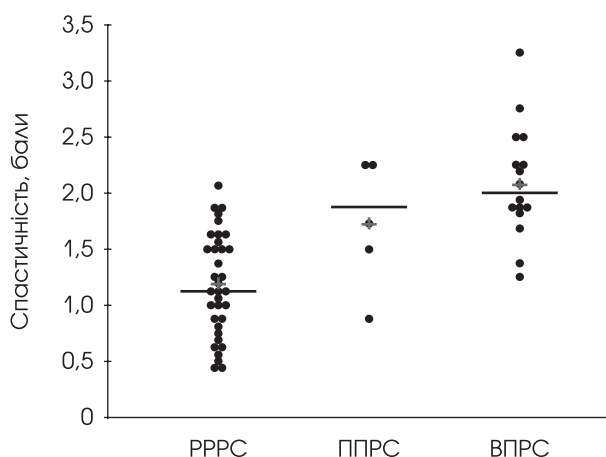


Рис. 5. Діаграма розсіювання рівня спастичності пацієнтів з різним типом перебігу захворювання

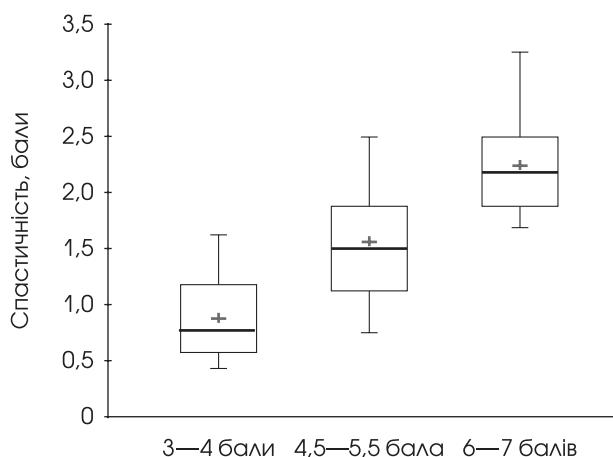


Рис. 6. Середній бал спастичності залежно від ступеня інвалідизації за шкалою EDSS

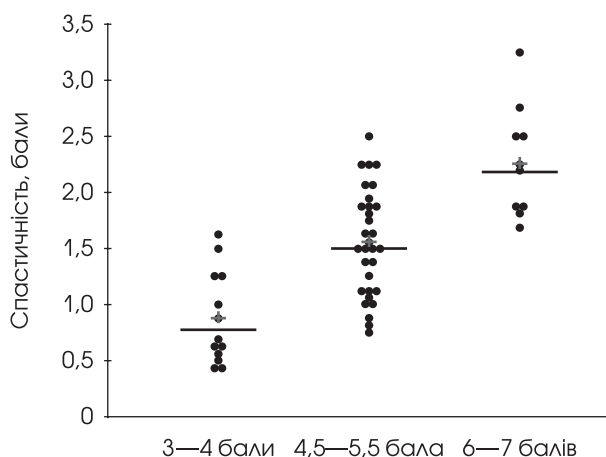


Рис. 7. Розподіл спастичності залежно від ступеня інвалідизації за шкалою EDSS

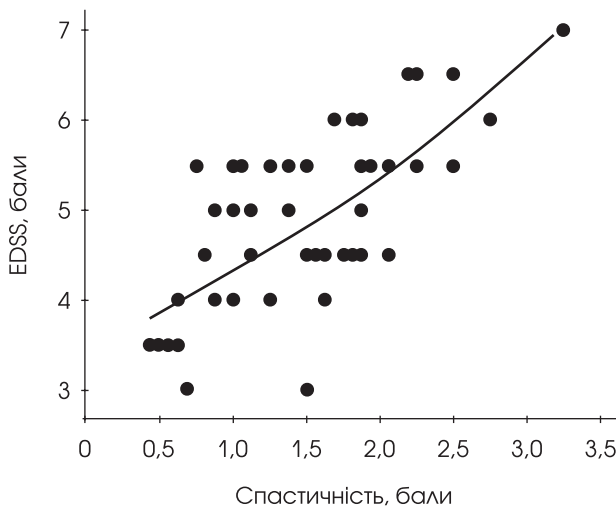


Рис. 8. Кореляційний зв'язок між рівнем спастичності та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS ($r_s = 0,681$)

($p < 0,0001$). Коефіцієнт кореляції між спастичністю і типом перебігу захворювання — 0,7.

Ступінь інвалідизації пацієнтів оцінено за шкалою EDSS. Залежно від ступеня тяжкості інвалідизації пацієнтів розділили на три групи:

- легка інвалідизація (3—4 бали) — 19 хворих;
- середня інвалідизація (4,5—5,5 бала) — 37 пацієнтів;
- інвалідизація, вища за середню (6—7 балів) — 16 пацієнтів.

Середній бал спастичності у пацієнтів із балом EDSS 3—4 становив $0,82 \pm 0,12$, у пацієнтів з балом 4,5—5,5 — $1,29 \pm 0,09$, у пацієнтів з балом 6—7 — $2,34 \pm 0,19$ (рис. 6, 7), міжквартильний інтервал — 0,62—1,32, 1,16—1,89 і 1,94—2,56 відповідно, медіана — 0,82, 1,62 та 2,21. Різниця між трьома групами за критерієм Краскела—Уолліса була статистично значущою ($p < 0,0001$).

Коефіцієнт кореляції між спастичністю та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS — 0,681 (рис. 8).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Л. С., Н. Д.; збір і опрацювання матеріалу — Н. Д.; редагування тексту — Л. С.

Література

1. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Спастичность // Русск. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 12. — С. 45—47.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
3. Bohannon R. W., Smith M. B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity // Phys. Ther. — 1987. — Vol. 67 (2). — P. 206—207.
4. Kheder A., Nair K. P. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management // Pract. Neurol. — 2012. — Vol. 12 (5). — P. 289—298.
5. Kurtzke J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis // American Academy of Neurology. — 1998. — Vol. 11. — P. 686—694.
6. Malhotra S., Pandyan A. D., Day C. R. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured // Clinical Rehabilitation. — 2009. — Vol. 23, N 7. — P. 651—658.
7. MS in focus / Ed. by M. Messmer — Genova: Federación Internacional de la Esclerosis Múltiple, 2008. — 27 p.
8. Patejdl R., Zettl U. K. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions // Autoimmun. Rev. — 2017. — Vol. 16 (9). — P. 925—936.
9. Serafin B. Management of spasticity in multiple sclerosis // International Journal of MS Care. — 2001. — Vol. 3, N 4. — P. 8—9.
10. Zhang L. Q. et al. Characterizations of reflex and nonreflex changes in spastic multiple sclerosis // J. Neurosci Methods. — 2014. — Vol. 231. — P. 3—8.

Т а б л и ц я 2
Залежність спастичності за шкалою Ashworth від пірамідних порушень за шкалою EDSS

Порушення у пірамідній системі	Спастичність, бал	
	M ± m	Me (Q ₁ —Q ₃)
2—3 бали (n = 22)	1,12 ± 0,12	1,00 (0,64—1,60)
4 бали (n = 31)	1,58 ± 0,09	1,55 (1,24—1,78)
5 балів (n = 19)	2,21 ± 1,12	2,13 (1,88—2,39)

$r = 0,687$; $p < 0,0001$.

Проведено оцінку рівня спастичності за шкалою Ashworth за різного рівня порушень у пірамідній системі, яка є однією із функціональних систем при оцінюванні ступеня інвалідизації за шкалою EDSS (табл. 2).

При порівнянні груп з різним ступенем порушень у пірамідній системі (переважно ступенем парезів кінцівок) виявлено статистично значущу ($p < 0,0001$) різницю показників. Між рівнем спастичності та ступенем пірамідних порушень виявлено прямо пропорційний сильний зв'язок ($r_s = 0,687$).

Висновки

Отримані дані свідчать про наявність статистично значущого зв'язку між рівнем спастичності та ступенем інвалідизації за шкалою EDSS і порушеннями в пірамідній функціональній системі. Хворі з тяжкою інвалідизацією мали вищий бал спастичності за шкалою Ashworth.

Найбільший рівень спастичності мали хворі з вторинно-прогресивним типом перебігу, найменший — пацієнти з рецидивно-ремітивним типом. У хворих з первинно-прогресивним типом перебігу виявлено середній рівень спастичності.

Установлено тенденцію до підвищення рівня спастичності при збільшенні тривалості захворювання (середньої сили прямо пропорційний зв'язок).

Н. В. ДОМРЕС, Л. И. СОКОЛОВА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Особенности клинических проявлений спастичности у больных рассеянным склерозом в зависимости от типа течения, длительности и степени тяжести заболевания

Цель — изучить особенности клинических проявлений спастичности по шкале Ashworth у больных рассеянным склерозом (РС) в зависимости от типа течения, длительности заболевания и степени неврологического дефицита по шкале EDSS.

Материалы и методы. Обследованы 72 больных РС с признаками спастичности (37 женщин и 35 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет). Оценку неврологического дефицита проводили по шкале EDSS, количественную оценку выраженности изменений мышечного тонуса — по модифицированной шкале Ashworth (Modified Ashworth Scale).

Результаты. Средний балл спастичности в группе с длительностью заболевания до 5 лет составил $1,38 \pm 0,15$, в группе с продолжительностью 6—10 лет — $1,47 \pm 0,14$, в группе с продолжительностью свыше 10 лет — $1,91 \pm 0,15$. Коэффициент корреляции между уровнем спастичности и длительностью заболевания — 0,368 (средней силы прямо пропорциональная связь). Средний балл спастичности в группе пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим типом РС составил $1,24 \pm 0,1$, в группе больных со вторично-прогрессирующим типом — $2,06 \pm 0,16$, в группе пациентов с первично-прогрессирующим типом — $1,76 \pm 0,31$. Разница между тремя группами по критерию Краскела—Уоллиса была статистически значимой ($p < 0,0001$). Коэффициент корреляции между спастичностью и типом течения заболевания — 0,7 (сильная прямо пропорциональная связь). Средний балл спастичности у пациентов с баллом по шкале EDSS 3—4 составлял $0,82 \pm 0,12$, у больных с баллом 4,5—5,5 — $1,29 \pm 0,09$, у пациентов с баллом 6—7 — $2,34 \pm 0,19$. Разница между тремя группами по критерию Краскела—Уоллиса была статистически значимой ($p < 0,0001$). Коэффициент корреляции между спастичностью и степенью инвалидизации по шкале EDSS — 0,681 (близкая к сильной прямо пропорциональная связь). При сравнении групп с разной степенью нарушений в пирамидной системе (преимущественно степенью парезов конечностей) выявлена статистически значимая ($p < 0,0001$) разница показателей. Между уровнем спастичности и степенью пирамидных нарушений установлена прямо пропорциональная сильная связь ($r_s = 0,687$).

Выводы. Больные с тяжелой инвалидизацией по шкале EDSS имеют более высокий балл спастичности по шкале Ashworth. Наибольший уровень спастичности имеют больные со вторично-прогрессирующим типом течения, наименьший — пациенты с рецидивирующе-ремиттирующим типом. Выявлена тенденция к повышению уровня спастичности при увеличении продолжительности заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, спастичность, шкала Ashworth.

N. V. DOMRES, L. I. SOKOLOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Features of clinical manifestations of spasticity in patients with multiple sclerosis, depending on the type of course, duration and severity of the disease

Objective — to study the clinical manifestations of spasticity on Ashworth scale in patients with MS, depending on the type of course, duration of the disease and the degree of neurological deficit on the EDSS scale.

Methods and subjects. 72 patients with MS with signs of spasticity (37 women and 35 men aged 22 to 60 years) were enrolled into the examination. Neurological deficit assessment was performed with the EDSS scale. Modified Ashworth Scale was used to quantify the severity of changes in muscle tone. Statistical data processing was performed using descriptive statistics methods.

Results. The average spasticity score was 1.38 ± 0.15 in the group with 5 years disease duration, in the group with 6—10 years disease duration it was 1.47 ± 0.14 , in the group with the duration more than 10 years it was 1.91 ± 0.15 . The correlation coefficient of spasticity score and disease duration was 0.368 (average direct link). The average spasticity score in the group of patients with RRMS was 1.24 ± 0.1 , in the group with SPMS — 2.06 ± 0.16 , in the group with PPMS — 1.76 ± 0.31 . The difference between the three groups by the Kruskal-Wallis test was significant ($p < 0.0001$). The correlation coefficient of spasticity and degree of disability was 0.7 — a strong direct link. The average spasticity score in patients with an EDSS score of 3—4 was 0.82 ± 0.12 , in the group of patients with a score of 4.5—5.5 — 1.29 ± 0.09 , in patients with a score of 6—7 — 2.34 ± 0.19 . The difference between the three groups by the Kruskal-Wallis test was significant ($p < 0.0001$). The correlation coefficient was 0.681, which is close to a strong direct link. Comparing groups with different disorders degree in the pyramid system (extremities paresis prevalence), a significant difference of parameters was obtained ($p < 0.0001$). A strong direct correlation between spasticity level and degree of pyramidal disorders was found ($r_s = 0.687$).

Conclusions. Patients with severe disability on the EDSS scale have a higher Ashworth spasticity score. Patients with secondary-progressive type of the course have the highest level of spasticity, the lowest level was in patients with the relapsing-remitting type. The tendency to the level of spasticity rise was revealed with the disease prolongation.

Key words: multiple sclerosis, spasticity, Modified Ashworth Scale.



I. M. ПОЯСНИК

Івано-Франківський національний медичний університет

Глюкокортикоїди у лікуванні хворих із туберкульозним менінгітом — два боки однієї медалі (сучасні тенденції, клінічний випадок)

Кортикостероїди давно використовують як додаток до лікування туберкульозного менінгіту. Крім того, терапія глюкокортикоїдами є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, що зумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо зниження активності захворювання. Імунологічні дефекти при системних захворюваннях сполучної тканини і висока сумарна доза кортикостероїдів призводять до активації латентної туберкульозної інфекції та швидкого розвитку захворювання при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу.

Наведений клінічний випадок свідчить, що лікарі різних спеціальностей мають пам'ятати про ймовірність виникнення туберкульозного менінгіту у хворих з імуносупресією навіть за відсутності менінгальних симптомів (ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга) на тлі глюкокортикоїдної терапії інших захворювань. Кортикостероїди слід призначати пацієнтам як ад'ювант до протитуберкульозної терапії (незважаючи на імуносупресивний вплив), але режим розробляють індивідуально залежно від тяжкості захворювання. Високу діагностичну цінність для встановлення діагнозу туберкульозного менінгіту має молекулярно-генетичний метод G-Хреп, який дає змогу не лише виявити *Mycobacterium tuberculosis* у лікворі протягом 2 год, а і визначити наявність множинної лікарської стійкості, що сприяє швидкому призначенню адекватної етіотропної терапії та запобігає розвитку тяжких неврологічних розладів і смерті. Нейровізуалізація має важливе значення для діагностики та спостереження ТБМ.

У випадках диференційної діагностики туберкульозного менінгіту слід утриматися від застосування препаратів широкого спектра дії з груп фторхінолонів та аміноглікозидів, оскільки це може призвести до несвоєчасного встановлення правильного діагнозу.

Ключові слова: туберкульозний менінгіт, змішане захворювання сполучної тканини, глюкокортикоїди.

Туберкульозний менінгіт (ТБМ) — це найчастіша форма туберкульозу центральної нервової системи. На неї припадає 5 % усіх випадків позалегенового туберкульозу [2]. Останніми роками збільшилася кількість дорослих із ТБМ внаслідок епідемії вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ) [10].

Установлення діагнозу ТБМ є проблемою. Пацієнти зазвичай мають незрозумілі симптоми менінгіту або менінгоенцефаліту, такі як субфебрильна температура, ригідність м'язів потилиці, звуко- та

світлобоязнь, зміни психічного стану. Часто виникають судоми, парези/паралегії, паралічі черепних нервів, кома [14]. Труднощі своєчасної діагностики специфічної етіології менінгіту полягають і в стертості характерних змін у лікворі, яка є найважливішим критерієм для діагностики ТБМ, оскільки хворі до встановлення етіології менінгіту отримують протизапальне лікування, зокрема антибактеріальні препарати, котрі мають туберкулостатичну активність (фторхінолони, аміноглікозиди), що ускладнює своєчасне встановлення діагнозу. Нерідко в лікворі визначають нормальні показники білка і глюкози.

© I. M. Поясник, 2019

Точний діагноз може підтвердити наявність бактерій (мікроскопія мазка ліквору, позитивна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) до туберкульозу або позитивна культура для *Mycobacterium tuberculosis*). Хоча діагностичне значення прямої мікроскопії може бути поліпшене більшою кількістю ліквору (рекомендовано 10 мл) і повторенням люмбальної пункції, успіх тесту залежить від багатьох чинників, зокрема досвіду лабораторії [17]. Для ТБМ характерні такі зміни ліквору: підвищення вмісту білка (від 0,6 до 2,0 г/л і вище), цитоз від 100 до 600 клітин. Плеоцитоз на початку хвороби буває змішаним — нейтрофільно-лімфоцитарним, у подальшому — з переважанням лімфоцитів, знижений порівняно з нормою рівень глюкози (норма — 2,50—3,89 ммоль/л) і хлоридів (норма — 120—130 ммоль/л), позитивні осадкові реакції Панді та Нонне—Апельта. У лікворі через 12—24 год у 30% пацієнтів утворюється ніжна павутиноподібна фібринова плівка [3].

Розроблено простий і швидкий діагностичний тест з використанням систем ампліфікації нуклеїнових кислот. G-Xpert MTB/RIF (Cepheid, США) — це автоматизована ПЛР з виявленням *M. tuberculosis* та її стійкості до рифампіцину протягом 2 год в одноразовому картридж-тесті. Цей тест схвалений ВОЗ і використовується в різних країнах. У декількох дослідженнях визначено точність G-Xpert щодо якості аналізу ліквору. Показано, що його специфічність постійно висока, а чутливість залежить від обсягу вибірки та поширеності туберкульозу. Нині цей тест є золотим стандартом [8, 9, 12, 20]. Однак чутливість аналізу G-Xpert нижча, оскільки основними вважають складові клінічної картини [8, 16]. Це підкреслює важливість початку лікування у хворих з типовою клінічною картиною та змінами в лікворі незалежно від результатів аналізу G-Xpert.

Комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку допомагають поліпшити оцінку, прогноз та менеджмент лікування ТБМ. Класичні знахідки включають: туберкульоми (які зазвичай рідко трапляються у дорослих), гідроцефалію, васкуліти та інфаркт мозку [15]. Старший вік, наявність інфаркту та гідроцефалії є предикторами незадовільного результату захворювання [13]. Парадоксальна еволюція визначається як погіршення існуючих уражень або поява нових уражень у пацієнтів з початковим поліпшенням після протитуберкульозної терапії. У більше ніж половини пацієнтів може виявитися парадоксальна нейровізуалізаційна реакція в різних формах: лептоменінгеальне накопичення, нові туберкульоми, збільшення існуючих туберкульом та нові інфаркти. Появу парадоксальних реакцій після початку лікування реєструють через 1—9 міс. Поява парадоксальних зображень часто пов'язана з парадоксальними клінічними виявами і вказує на потребу модифікації лікування. Незважаючи на те, що потрібно провести більше досліджень, ці дані свід-

чать, що початкова і подальша динаміка МРТ головного мозку є обов'язковою і дедалі частіше використовується під час лікування пацієнтів для оцінки його результату [21].

ТБМ класифікують за трьома ступенями тяжкості відповідно до сучасних клінічних критеріїв British Medical Research Council. Ступінь тяжкості I за шкалою коми Глазго (ШКГ) відповідає 15 балам (відсутність фокальної неврологічної симптоматики), ступінь II — 11—14 балам (фокальний неврологічний дефіцит), ступінь III — ≤ 10 балам. Важливе значення цієї класифікації полягає в тому, що вона дає змогу стратифікувати пацієнтів і прогнозувати наслідок захворювання [10].

Режим лікування, який триває 12 міс, у перші 2 міс передбачає призначення ізоніазиду, піразинаміду, рифампіцину та четвертого препарату (наприклад, етамбутолу) щоденно, у решту періоду — ізоніазиду та рифампіцину. Корекцію режиму лікування проводять залежно від результатів лікування та даних тесту медикаментозної чутливості [5].

Кортикостероїди давно використовують як додаток до протитуберкульозного лікування для зменшення запалення головного мозку і менінгеальних оболонок, смертності та залишкового неврологічного дефіциту в осіб, які вижили. Застосування цих препаратів є предметом дискусії. Однак нові дані свідчать про те, що кортикостероїди мають стати стандартом у лікуванні пацієнтів з ТБМ, принаймні ВІЛ-негативних осіб [17]. У нещодавно проведеному проспективному, рандомізованому, плацебоконтрольованому дослідженні показано, що додаткова кортикотерапія (з дексаметазоном) для лікування ТБМ знижує смертність серед пацієнтів віком понад 14 років, хоча не виявлено помітного впливу на комбіновану кінцеву точку смерті та інвалідність. Ефект кортикотерапії можна пояснити зменшенням запалення як системно, так і всередині центральної нервової системи. Зменшення продукування запального цитокіну в лікворі може погіршити діapedез нейтрофілів і мононуклеарних клітин та запобігти смерті від васкуліт-індукованого інсульту та обструктивної гідроцефалії. Додатковим аргументом на користь вигоди для виживання, підтвердженим результатами дослідження, є зменшення тяжких побічних ефектів, зокрема потенційно смертельного клінічного гепатиту у пацієнтів, яких лікували дексаметазоном. Крім того, зменшення несприятливих подій зменшує кількість модифікацій схеми лікування і може бути додатковою причиною поліпшення загального виживання [15].

Кохранівський метааналіз семи досліджень, зокрема згаданого вище, показав подібні результати із загальним зменшенням ризику смерті (відносний ризик (ВР) 0,78; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,67—0,91; 1140 учасників). Дані про залишковий неврологічний дефіцит, отримані в трьох дослідженнях, свідчать про те, що кортикостероїди знижують ризик смерті або залишковий невроло-

гічний дефіцит (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,70—0,97; 720 учасників). Схеми лікування кортикостероїдами відповідно до ступеня тяжкості захворювання наведено в таблиці [16].

Глюкокортикоїдна терапія (ГКТ) є невід'ємною складовою ведення пацієнтів зі змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ (синдром Шарпа)), що зумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо зниження активності захворювання. Терапію призначають на тривалий термін, здебільшого — довічно [6].

Змішане захворювання сполучної тканини — клініко-імунологічний синдром системного ураження сполучної тканини, який виявляється поєднанням ознак склеродермії, дерматомиозиту, системного червоного вовчака, появою високого титру антитіл до ядерного антигену (розчинного ядерного рибонуклепротеїну U1, багатого на уродин (U1-RNP)), який належить до антигенів за груднинної залози [2]. Останніми роками до захворювань, ознаки яких можуть спостерігатися при синдромі Шарпа, віднесено також ювенільний ревматоїдний артрит та синдром Шегрена [1].

Велика поширеність туберкульозної інфекції у хворих із ЗЗСТ пояснюється не лише імунними порушеннями, а і застосуванням імуносупресивної

терапії, особливо у високих дозах [11]. Чинниками розвитку туберкульозного процесу у цих хворих є наявність латентної туберкульозної інфекції, тривалість ЗЗСТ і ураження нирок. Незважаючи на добре вивчені особливості коморбідності двох захворювань, характерна пізня діагностика туберкульозу внаслідок атипової локалізації та стертої клінічної картини на тлі ГКТ [4, 19].

При ЗЗСТ застосовують метод внутрішньовенного введення надвисоких доз (пульс-терапії) глюкокортикостероїдів, який ефективний у найтяжчих хворих. Володіючи вираженими протизапальними та імунорегуляторними ефектами пульс-терапія глюкокортикостероїдами впливає на систему цитокінів і фактор некрозу пухлини, значною мірою пригнічує транскрипцію генів металопротеїназ і ліпокортину, знижуючи вираженість запальних реакцій. Однак високі дози глюкокортикостероїдів можуть значно знизити фагоцитарну здатність клітин, уповільнити проліферацію сполучнотканинних елементів, порушити продукцію антитіл, посилити розпад білка та уповільнити його синтез [6]. Унаслідок такого впливу ГКТ на організм різко знижується опірність його до інфекції, що є не лише основним чинником ризику розвитку туберкульозу у цих хворих, а і призводить до гіподіагностики туберкульозу [11]. Туберкульозний процес, який перебігає в умовах зміненої реактивності організму під впливом глюкокортикостероїдів і тяжкого нетуберкульозного захворювання, характеризується своєрідністю клініко-морфологічної картини [7, 19], зокрема схильністю до активації латентного туберкульозу у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, гематогенним розсіюванням інфекції, казеозним некрозом вогнищ, незначним вмістом епітеліоїдних і гігантських клітин у туберкульозних горбках, сповільненим утворенням грануляційної і фіброзної тканини у вогнищах ураження. Тому проведення обстеження на наявність туберкульозу у пацієнтів із ЗЗСТ, особливо перед призначенням імуносупресивної терапії, є обов'язковим [6, 18].

Наводимо власний клінічний випадок ТБМ, який розвинувся на тлі синдрому Шарпа.

Пацієнтка Н., 1975 року народження, госпіталізована 07.08.2017 р. у діагностичне відділення обласного фтизіопульмонологічного центру зі скаргами на сухий кашель, задишку при фізичному навантаженні, біль у грудній клітці зліва, підвищення температури тіла до 39,5—40,0 °С, втрату маси тіла до 2—3 кг, пітливість, загальну слабкість, серцебиття, біль у нижніх кінцівках, суглобах, попереку.

Вважає себе хворою близько 1 року, коли з'явилось щоденне підвищення температури до 39,5 °С. Неодноразово обстежувалась у ревматолога в Інституті кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України. Проведено дообстеження (мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки, фібробронхоскопія, езофагогастроуденоскопія, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, малого

Т а б л и ц я

Схеми кортикотерапії при туберкульозному менінгіті залежно від тяжкості захворювання за шкалою коми Глазго (внутрішньовенне призначення з переходом на пероральне)

	Термін, тиждень	Доза дексаметазону
I ступінь тяжкості	2 тижні	Внутрішньовенно
	1-й	0,3 мг/кг маси тіла на добу
	2-й	0,2 мг/кг маси тіла на добу
	4 тижні	<i>Per os</i>
	3-й	0,1 мг/кг маси тіла на добу
	4-й	3 мг/добу
II/III ступінь тяжкості	5-й	2 мг/добу
	6-й	1 мг/добу (потім зменшують)
	4 тижні	Внутрішньовенно
	1-й	0,4 мг/кг маси тіла на добу
	2-й	0,3 мг/кг маси тіла на добу
	3-й	0,2 мг/кг маси тіла на добу
	4-й	0,1 мг/кг маси тіла на добу
	4 тижні	<i>Per os</i>
	5-й	4 мг/добу
	6-й	3 мг/добу
	7-й	2 мг/добу
	8-й	1 мг/добу (потім зменшують)

таза, лімфатичних вузлів). Скерована для уточнення діагнозу в діагностичне відділення. В анамнезі (2005) — системна склеродермія. Приймає постійно медрол у дозі 16—32 мг. Із 2011 р. інвалід II групи з приводу зазначеного захворювання.

Хвора — нормостенік, шкірні покриви — блідо-рожеві, шкіра стягнута навколо рота. Язик обкладений білим налетом. Слизові блідо-рожеві, периферичні лімфовузли не пальпуються. Частота дихання — 15/хв. У легенях дихання везикулярне з жорстким відтінком. Тони серця — звучні, ритмічні. Пульс — 54 за 1 хв, артеріальний тиск — 90/60 мм рт.ст. Живіт при пальпації м'який, неболючий, симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Установлено попередній діагноз «Дисемінований процес легень? Легенева недостатність I ступеня. Гіпертермічний синдром невідомої етіології».

Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки 31.07.2017 р.: дисеміноване ураження обох легень на ґрунті системного захворювання, медіастинальна лімфаденопатія. Комп'ютерно-томографічна динаміка негативна.

Рентгенографія органів грудної клітки 27.07.17 р.: двобічна інтерстиціальна пневмонія.

Електрокардіографія 07.08.17 р.: ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця без відхилення. Переважання правого передсерця та шлуночка. Частота серцевих скорочень — 136 за 1 хв. Знижена біоелектрична активність міокарда.

УЗД плевральних синусів 07.08.17 р.: випоту в плевральних синусах не виявлено.

Ехокардіоскопія 07.08.17 р.: легенева гіпертензія (+). Перикард — норма. Фракція викиду — 55%.

УЗД лімфатичних вузлів 07.08.17 р.: зліва в надключичній ділянці лімфатичний вузол розміром 1,3×0,7 см, справа в аксиллярній ділянці лімфатичний вузол розміром 2,1×1,1 см, зліва в аксиллярній ділянці лімфатичний вузол розміром 1,7×0,7 см. Усі лімфатичні вузли зі збереженою кортико-медулярною диференціацією. Інші лімфатичні вузли не збільшені.

Реакція Вассермана (08.08.2017) негативна.

Група крові I, резус-фактор +.

Загальний аналіз крові 08.08.2017 р.: гемоглобін — 101 г/л, еритроцити — $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,97, лейкоцити — $12,6 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 50 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 14, сегментоядерні нейтрофіли — 77, еозинофіли — 0, лімфоцити — 7, моноцити — 2.

Біохімічний аналіз крові 08.08.2017 р.: сечовина — 7 ммоль/л, креатинін — 88,5 мкмоль/л, загальний білок — 71,4 г/л, аланінамінотрансфераза — 0,31 ммоль/(л·год), аспартатамінотрансфераза — 0,26 ммоль/(л·год).

Антитіла до ВІЛ 08.08.2017 р.: не виявлено.

Коагулограма 09.08.2017 р.: протромбіновий індекс — 82,35%, тромбіновий час — 15 с, міжнародне нормалізоване відношення — 1,26, гематокрит — 0,42.

ПЛР мокротиння на туберкульоз 01.08.2017 р. не виявлено.

Імунологічне обстеження 17.08.18 р.: імуноглобуліни (Ig) IgA — 9,04 г/л, IgM — 2,74 г/л, IgG — 33,3 г/л, циркулюючий імунний комплекс (ЦІК) 3% — 19 од., ЦІК 4% — 18 од., CD3 — 49%, CD4 — 30%, CD8 — 19%, CD16 — 15%, CD22 — 36%.

Бактеріоскопічне дослідження мокротиння 08.08.2017 р.: КСБ (–).

Рентгенографія органів грудної клітки 14.08.2017 р.: двобічна інтерстиціальна пневмонія (стадія розсмоктування).

УЗД плевральних синусів 14.08.2017 р.: випоту в плевральних синусах не виявлено. Інфільтрація легеневої тканини в нижніх частках обох легень.

У зв'язку зі скаргами на постійне підвищення температури тіла до 39,5 °С протягом останнього року, яке супроводжується головним болем, призначено консультацію невролога.

Невролог 14.08.2017 р.: скарги на підвищення температури тіла 38,0—39,5—40,0 °С протягом останнього року кожного дня. Зі слів медичного персоналу, протягом останніх 3 днів відзначено епізоди «непам'ятання», де хвора перебуває, періодично виникають слухові галюцинації, не впізнає родичів, періодично неправильно відповідає на запитання, погано орієнтується в просторі та часі. Неврологічний статус: очні щілини S < D, зіниці S = D, збережена пряма і зворотна реакція зіниць на світло, ослаблена конвергенція, рухи очних яблук у повному обсязі. Недостатність VII пари черепних нервів зліва за центральним типом, язик по середній лінії. Сухожилкові та періостальні рефлексії D > S з верхніх кінцівок, D і S з нижніх кінцівок — підсилені. Симптом Марінеску—Радовичі (+) з обох боків. Легкий правобічний геміпарез (з акцентом на праву верхню кінцівку). В позі Ромберга хиткість, пальце-носову пробу виконує з мимопопаданням справа і зліва. Симптом Штрюмпеля і Пуссєпа (+) з обох боків. Менінгеальних симптомів на час огляду немає.

МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням 15.08.2017 р.: відзначено накопичення контрастної речовини лептоменінгеально неоднорідно в обох півкулях головного мозку, більше виражене в базальних відділах справа. Ці зміни спостерігали в режимі T2-TIRM. Висновок: МР-картина може відповідати менінгіту. Лакунарні шемічні інсульти в лівій лобній та правій тім'яній частках (підгострий період). Вогнищеві зміни білої речовини головного мозку (рисунок).

Проведено люмбальну пункцію.

Дослідження ліквору 17.08.2017 р.: рН 8,5, прозорий, білок — 2,64 г/л, реакція Панді ++++, глюкоза — 1,5 ммоль/л (глюкоза у крові — 4,3 ммоль/л), цитоз — 19 мкл, лімфоцити — 100%.

ПЛР ліквору 16.08.2017 р.: вірус Епштейна—Барр (EBV), мікобактерія туберкульозу (MT) — виявлено; токсоплазмоз, цитомегаловірус, герпес-вірус — не виявлено.

Імунологічне дослідження крові 17.08.2017 р.: IgA — 9,04 г/л, IgG — 33,3 г/л, IgM — 2,84 г/л, ЦІК 3% — 14 од., ЦІК 4% — 18 од., CD3 — 49%, CD4 — 30%, CD8 — 19%, CD16 — 15%, CD22 — 36%, імуно-регуляторний індекс — 1,9.

Консультація інфекціоніста 17.08.2017 р.: хронічна EBV-інфекція.

Консультація імунолога 17.08.2017 р.: вторинний імунодефіцит.

Рентгенографія органів грудної клітки 21.08.2017 р.: динаміку порівняно з 14.08.2017 р. не відзначено.

Результат бактеріологічного дослідження мокротиння від 08.08.2017 р.: культуральне дослідження (результат 30.08.2018 р.): 5 колоній, ВАСТЕС позитивний.

Стійкість до протитуберкульозних препаратів I ряду (E, S).

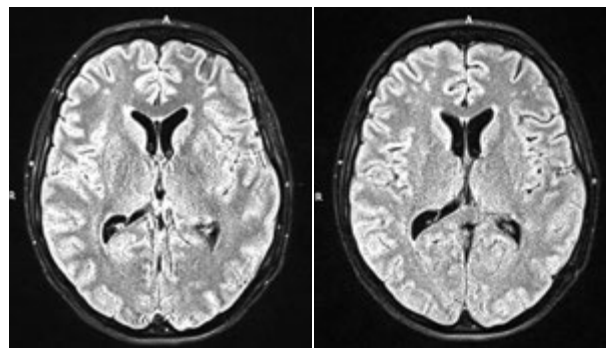


Рисунок. МРТ головного мозку з контрастуванням

G-Xpert MTB/RIF ліквору 08.08.2017 р.: молекулярно-генетичний тест — негативний.

Загальний аналіз крові 27.09.2017 р.: гемоглобін — 94 г/л, еритроцити — $2,91 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,97, лейкоцити — $10,2 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 18 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 4, сегментоядерні нейтрофіли — 79, еозинофіли — 1, лімфоцити — 9, моноцити — 7.

Дослідження ліквору 10.10.2017 р.: рН 8,3, прозорий, білок — 0,41 г/л, глюкоза — 2,3 ммоль/л, цитоз — 55 мкл.

ПЛР ліквору 10.10.2017 р.: EBV — не виявлено, МТ — не виявлено.

З огляду на результати люмбальної пункції, дані МРТ головного мозку з контрастуванням, тривалий перебіг захворювання (постійне підвищення температури тіла до 38—40 °С протягом року, головний біль) на тлі ЗЗСТ та імунодефіцитного стану неуточненого змішаного генезу (автоімунного, інфекційного) неврологом встановлено діагноз: Змішаний (туберкульозний та EBV (ПЛР ліквору до туберкульозу та EBV 16.08.2017 р.) менінгоенцефаліт, легкий правобічний геміпарез, помірні когнітивні розлади.

Фтизіатром призначено лікування: амікацин, левофлоксацин, етамбутол, рифампіцин, піразинамід.

Консиліум у складі фтизіатрів, невролога, ревматолога, інфекціоніста, імунолога 30.08.2017 р.:

Вперше діагностований (21.08.2017) туберкульоз легень (дисемінований), ускладнений менінгоенцефалітом Д-МБТ- М- МГ- К (+5 кол) Р I (E S) ГО кат 1 ког 3 (17 р). ЗЗСТ (синдром Шарпа), хронічний прогресивний перебіг, активність II, з виявами системної склеродермії, вторинного системного васкуліту з дифузним ураженням шкіри (індурація, гіперпігментація, набряк, «кисет»), генералізована дилатація поверхневих периферичних вен, суглобів (поліартрит), легень (дифузний пневмофіброз), серця (міокардіофіброз, пролапс мітрального клапана I ст. з регургітацією (+), структурні зміни мітрального клапана), шлунково-кишкового тракту (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, еритематозно-ексудативна гастродуоденопатія з підвищеною кислотністю, асоційована з хелікобактерною інфекцією, ерозивний бульбіт, дискінезія жовчних шляхів за спастичним типом, реактивний панкреатит, хронічний атонічний коліт), РЕС (залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості, лімфаденопатія), нирок (хронічна хвороба нирок I стадії). Ускладнений пієлонефрит в стадії нестійкої ремісії. Хронічна EBV-інфекція. Змішаний (туберкульозний та EBV) (ПЛР ліквору до туберкульозу та EBV 16.08.2017 р.) менінгоенцефаліт, легкий правобічний геміпарез, помірні когнітивні розлади.

Проведено коригування лікування інтенсивної фази — H-0,3 R-0,6 Z-2,0 S- Mfx-0,4; фази продовження: H- R- E-.

До лікування додано церебралізін, Нейроксон, Нейромідин, Цитофлавін, Елфунат, Медрол у дозі 16 мг/добу з наступною корекцією дози залежно від динаміки процесу.

Конфлікту інтересів немає.

На тлі проведеного лікування на момент виписування зі стаціонару стан хворої поліпшився: купіровано головні болі, галюцинації відсутні, орієнтується в часі, просторі, власній особі, виконує правильно інструкції. Правобічний геміпарез відсутній, залишаються легкі когнітивні розлади.

Рентгенографія органів грудної клітки 17.10.17 р.: у динаміці відзначено наростання вогнищево-інфільтративних тіней у лівій легені, права — без динаміки.

Продовжує лікування в амбулаторних умовах за місцем проживання за схемою HRZMfx на тлі гепатопротекторів і вітамінів групи В. Загальний курс терапії — не менше 12 міс.

Рекомендовано провести МРТ головного мозку з контрастуванням через 3 міс після виписування зі стаціонару.

Наведений клінічний випадок ТБМ, який розвивався на тлі ЗЗСТ (як наслідок імуносупресивної ГКТ) свідчить про важкість діагностики та лікування цього захворювання, хоча подальше лікування ТБМ потребує продовження ГКТ у дозі, яка відповідає ступеню тяжкості захворювання (відсутність клінічних симптомів ТБМ, що підтверджено повторною ПЛР ліквору, в якому не виявлено МБТ, свідчить про позитивний ефект ГКТ).

Висновки

Лікарі різних спеціальностей мають пам'ятати про ймовірність виникнення ТБМ у хворих з імуносупресією навіть за відсутності менінгальних симптомів (ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга) на тлі ГКТ інших захворювань.

Високу діагностичну цінність для встановлення діагнозу туберкульозного менінгіту має молекулярно-генетичний метод G-Xpert, який дає змогу не лише виявити *M. tuberculosis* у лікворі протягом 2 год, а і визначити наявність множинної лікарської стійкості, що сприяє швидкому призначенню адекватної етіотропної терапії та запобігає розвитку тяжких неврологічних розладів і смерті. Нейровізуалізація має важливе значення для діагностики та спостереження ТБМ.

Системні кортикостероїди слід призначати пацієнтам як ад'ювант до протитуберкульозної терапії. Режим розробляють індивідуально залежно від тяжкості захворювання. У випадках диференційної діагностики ТБМ при проведенні терапії слід утриматися від застосування препаратів широкого спектра дії з груп фторхінолонів та аміноглікозидів.

Перспективи подальших досліджень полягають у детальнішому вивченні особливостей перебігу ТБМ на тлі системних захворювань сполучної тканини на більших вибірках пацієнтів, які отримують ГКТ, та виділенні їх в окрему підгрупу, що потребує комбінованого підходу до лікування.

Література

1. Баранова А. А. Детская ревматология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
2. Белов Б. С., Соловьев С. К., Ключкина Н. Г. и др. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы // Научно-практическая ревматология. — 2016. — № 4. — С. 469—477.
3. Кастюкевич Л. И., Астапов А. А. Случай нетипичного течения туберкулезного менингоэнцефалита // Военная медицина. — 2014. — № 4. — С. 141—142.
4. Ключкина Н. Г. Проблема коморбидности при системной красной волчанке // РМЖ. — 2015. — № 7. — С. 370—374.
5. Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз» від 31.12.2014 р. № 620. — 171 с. <https://www.slideshare.net/ssuser3330b2/620-4092014>.
6. Филинюк О. В. Генерализованный туберкулез при системной красной волчанке на фоне пульс-терапии // Бюл. сибирской медицины. — 2017. — № 16. — С. 187—194.
7. Andrey D. O. Xpert W MTB / RIF assay sensitivity with different methods of CSF processing for the diagnosis of TB meningitis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2015. — N 19. — P. 1555—1556. doi.org/10.5588/ijtld.15.0556.
8. Denkinger C. M., Schumacher S. G., Boehme C. C. et al. Xpert MTB / RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. — 2014. — N 44 (2). — P. 435—446.
9. Erdem H., Ozturk-Engin D., Elaldi N. et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpaş a-1 study // Clin. Microbiol. Infect. — 2014. — N 20. — P. 600—608.
10. Jick S. S., Lieberman E. S., Rahman M. U., Choi H. K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // Arthritis. Rheum. — 2006. — N 55 (1). — P. 19—26.
11. Morteza S. T., Karimi M. A. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease // Hindawi Publishing Corporation Radiology Research and Practice. — 2015. — N 1—8. doi.org/10.1155/2015/202806.
12. Nhu N. T., Heemskerck D., Thu do D. A. et al. Evaluation of Gene Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis // J. Clin. Microbiol. — 2014. — N 52. — P. 226—233.
13. Patel V. B., Theron G., Lenders L. et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB / RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: A prospective study // PLoS Med. — 2013. — N 10. — P. 1—13.
14. Peng T., Zhou Y., Li J. et al. Detection of Delta-like 1 ligand for the diagnosis of tuberculous meningitis: An effective and rapid diagnostic method // J. Int Med. Res. — 2014. — N 42. — P. 728—736.
15. Prasad K., Singh M. B., Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016. — N 28. — P. 1—64. doi.org/10.1002/14651858.
16. Sanaz L., Janssens J. P., Adler D. Tuberculous meningitis, What's new? // J. Neuroinfect. Dis. — 2017. — N 8. — P. 2—6.
17. Shekhawat S. D., Purohit H. J., Taori G. M. et al. Evaluation of host Hsp (s) as potential biomarkers for the diagnosis of tuberculous meningitis // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2016. — N 140. — P. 47—51.
18. Suchin R. Tuberculous meningitis in an immunocompetent host: A case report // Am. J. Case Rep. — 2016. — N 17. — P. 977—981.
19. Tan J. L., Sudzilla N., Alwi M. B. Rare clinical presentation of Tuberculous meningitis: a case report // Malays J. Med. Sci. — 2017. — N 24 (5). — P. 119—123. doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.14.
20. Török M. E. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment // Br. Med. Bull. — N 113 (1). — P. 117—131.
21. Wasay M., Farooq S., Khawaja Z. A. et al. Cerebral infarction and tuberculoma in central nervous system tuberculosis: frequency and prognostic implications // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2014. — N 85. — P. 1260—1264.

И. М. ПОЯСНЫК

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Глюкокортикоиды в лечении больных с туберкулезным менингитом — две стороны одной медали (современные тенденции, клинический случай)

Кортикостероиды давно используют как дополнение к лечению туберкулезного менингита. Кроме того, терапия глюкокортикоидами является неотъемлемой составляющей ведения пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, что обусловлено высокой эффективностью этих препаратов в отношении снижения активности заболевания. Иммунологические дефекты при системных заболеваниях соединительной ткани и высокая суммарная доза кортикостероидов приводят к активации латентной туберкулезной инфекции и быстрому развитию заболевания при инфицировании микобактериями туберкулеза.

Приведенный клинический случай свидетельствует, что врачи разных специальностей должны помнить о вероятности возникновения туберкулезного менингита у больных с иммуносупрессией даже при отсутствии менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига) на фоне употребления глюкокортикоидов для лечения других заболеваний. Кортикостероиды следует назначать пациентам как адьювант к противотуберкулезной терапии (несмотря на иммуносупрессивное влияние), но режим разрабатывают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Высокую диагностическую ценность для установления диагноза туберкулезного менингита имеет молекулярно-генетический метод G-Xpert, который позволяет не только выявить *Mycobacterium tuberculosis* в ликворе в течение 2 ч, но и определить наличие множественной лекарственной устойчивости, способствует быстрому назначению адекватной этиотропной терапии и предотвращает развитие тяжелых неврологических расстройств и смерти. Нейровизуализация имеет важное значение для диагностики и наблюдения туберкулезного менингита.

В случаях дифференциальной диагностики туберкулезного менингита следует воздержаться от применения препаратов широкого спектра действия из групп фторхинолонов и аминогликозидов, поскольку это может привести к несвоевременному установлению правильного диагноза.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, смешанное заболевание соединительной ткани, глюкокортикоиды.

I. M. POIASNYK

Ivano-Frankivsk National Medical University

Glucocorticoids in the treatment of patients with tuberculous meningitis — two sides of one medal (current trends, clinical case)

Corticosteroids have long been used as an adjunct to the treatment of tuberculous meningitis. In addition, glucocorticoid therapy is an integral aspect of the management of patients with systemic connective tissue diseases, which is due to the high effectiveness of these drugs in reducing disease activity. Immunological defects in systemic connective tissue diseases, a high total dose of corticosteroids in therapy cause the activation of latent *tuberculosis* infection and the rapid development of the disease when infected with mycobacterium *tuberculosis*.

The results of presented clinical case have shown that doctors of different specialties should be tuned to the probability of developing tuberculous meningitis in patients with immunosuppression, even in the absence of meningeal symptoms (rigidity of the occipital muscles, the symptom of Kernig) against the background of the use of glucocorticoids in the treatment of other diseases. At the same time, corticosteroids should be prescribed to patients as an adjuvant for anti-TB therapy (despite immunosuppressive effects), but the regimen should be developed for each patient according to the individual severity of the disease. A molecular genetic method G-Xpert demonstrated considerable molecular diagnostic value for the diagnosis of tuberculous meningitis. The method allows not only detect *Mycobacterium tuberculosis* in the cerebrospinal fluid in 2 hours but also determine the presence of multiple drug resistance, which contributes to the immediate administration of adequate etiotropic therapy which prevents the development of severe neurological disorders and death. Neuroimaging is essential for the diagnosis and monitoring of tuberculous meningitis.

In cases of differential diagnosis of tuberculous meningitis, physicians should refrain from using broad-spectrum drugs from fluoroquinolones and aminoglycosides, as this may cause untimely detection of a correct diagnosis.

Key words: tuberculous meningitis, mixed connective tissue disease, glucocorticoids.

V. I. BEREZUTSKYY¹, M. S. BEREZUTSKA²¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy
of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro²M. Glinka Dnipropetrovsk Academy of Music, Dnipro

Spes phthisica: the case of Frederic Chopin

The purpose of this study is to assess the influence of *spes phthisica* (consumptive euphoria) on creative process of Polish composer Frederic Chopin's. The high productivity of the composer's work during exacerbations of tuberculosis is often cited in the scientific literature as important evidence of the positive impact of *spes phthisica* on creativity. To test this hypothesis, an analysis analysis of the chronological relationship between Frederic Chopin's creative process (professional history) and the clinical course of pulmonary tuberculosis (medical history) was performed. The main material for the study was the Frederic Chopin's letters and the work of the composer's most respected biographers. Scopus, WebOfScience, MedLine, PubMed electronic databases, electronic repositories, and archives were searched without limitations in time. It has been established that in the winter of 1838/1839 (while resting in Mallorca) Chopin suffered a severe exacerbation of chronic pulmonary tuberculosis, which was accompanied by pulmonary hemorrhage, severe intoxication and vivid signs of pathological euphoria (*spes phthisica*). Despite this, the composer published an incredibly large number of new musical pieces in the autumn of 1839: Op 35-Op 41 (Sonata, Impromptu; Two Nocturnes; Ballade; Scherzo in three parts; Two Polonaises; Four Mazurkas). For a long time, many researchers attributed the composer's high publishing activity to the stimulating effect of pathological euphoria. The analysis of the composer's creative process in the winter of 1838/1839 showed that during this period he created only two small musical pieces Mazurka E-minor Op 41 and «Raindrop» Prelude Op 28. A study of the circumstances of the creation of these works showed that they were not written by Chopin due to pathological euphoria, but rather the opposite — contrary to it. All other pieces were created by Chopin much earlier, and it was during the period of remission of tuberculosis. These rules out the possibility of the stimulating effect of *spes phthisica* on the composer's creative process.

Key words: consumptive euphoria, Frederic Chopin's medical history, *spes phthisica*, tuberculosis infection.

2019 will mark 170 years from the death of the greatest Polish composer, Frederic Chopin. The mystery of the composer's illness is still the subject of debate, but researchers argue in favor of a diagnosis of tuberculosis [21, p. 4]. The question of the influence of Frederic Chopin's illness on his work has not yet been resolved. Consumptive patients were often noted to possess a special creative energy which the Greeks called «*spes phthisica*». Historically, the highest achievements and high performance of tuberculosis composers, poets and artists are often associated with these features of the psyche [16]. Doctor Arthur Jacobson was interested in the relation of addiction to art, he wrote about tuberculosis and its psychological consequens: «*the spes phthisica is a characteristic clinical trait of the tuber-*

culous ... thanks to spes phthisica lives of ... composers are shortened, physically, but quickened psychically in a ratio inversely as the shortening. Relatively abnormal hopefulness, optimism, buoyancy, represents the prevailing psychologic phase of tuberculosis. Out of this closely related trinity, too, grows the factitious physical energy of the victims» [13]. Later, «abnormal hopefulness, optimism, buoyancy» of consumptive patients were called pathologic euphoria identified with «*spes phthisica*» [14]. Observations of consumptive patients allowed establishing that tubercular patients` state of feeling is not a correct index of the state of their physical condition. So-called feeling of euphoria is so common in the tubercular when the disease is well developed, that it is believed by some to be one of the symptoms of phthisis [6, 17].

Numerous scientific publications on the high incidence of tuberculosis among composers in the XVII-

© V. I. Березуцький, М. С. Березуцька, 2019

XIX centuries indirectly confirm the hypothesis about positive effect of consumption on creative activity [3]. The important role of «*spes phthisica*» for Chopin's creativity has been discussed more than once [1, 4]. However, researchers who studied the relationship between the circumstances of Chopin's life, his illness and creative process, give contradictory assessments of the disease's effect on the composer's music [8, 18].

The current study aims to verify the hypothesis about the positive influence of «*spes phthisica*» (consumptive euphoria) on the Chopin's creative processes.

To achieve the goal, an analysis of the chronological relationship between Frederic Chopin's creative process and the clinical course of pulmonary tuberculosis was performed. To contribute to the study, we searched for sources in electronic repositories and archives, as well as in scientometric databases (without time limit). Identified sources were subjected to medical (anamnesic) and musicological analysis. We analyzed the sources in order to detect signs of «*spes phthisica*» (euphoria) during periods of acute illness.

Search for signs of spes phthisica in Frederic Chopin's anamnesis

From his earliest years Frederic Chopin often suffered from respiratory illnesses. However, most biographers believe that the phthisis in the composer developed only in 1835—1837 [20, p. 19]. One of the most severe and prolonged exacerbations of tuberculosis in Chopin developed in November 1838 during a time share with George Sand in Majorca. Sand and Chopin letters allow us to quite accurately determine the dates of his illness: «*Chopin arrived ... in good health*» [11, p. 162]. However, Chopin immediately became «*dangerously ill*». The illness was delayed and took a serious turn: Chopin coughed up blood. December 3, 1838 Chopin wrote to Juljan Fontana (a close friend and musical executor of Chopin): «*I have been as sick as a dog these last two weeks; three most famous doctors of the island. One said I had died, the second that I am dying, the 3rd that I shall die. And today I'm the same as ever*» [5, p. 186]. What attracts attention is that mismatch between Chopin's optimism and doctor's conclusion about his physical state. Chopin's perception of his illness very precisely coincides with the typical characteristic of euphoria in consumptive patients, who react with a paradoxical cheerfulness and optimism to the serious illness. Famous American psychoneurologist Julius Grinkler made the following description of the behavior of patients with *spes phthisica*: «*Patients who are coughing and spitting, sweating and suffering from colliquative diarrheas, will tell the doctor that if they could only get rid of their cough they would be well again*» [10].

Thus, the exacerbation of tuberculosis in Frederick Chopin was accompanied by pathological euphoria in the winter of 1838: this period of Chopin's life is most suitable for analysis *spes phthisica*'s influence on his

work. Chopin's illness continued for months after his arrival from Majorca, but summer 1839 he completed and published an impressive number of the compositions: Opus 28 and Opus 35—41 [15, p. 200—219]. It seems that the performance of the composer's creative work during this period is very high. But what is that really? A more detailed acquaintance with the life and creative process of Frederic Chopin opened up many circumstances that made it possible to objectively evaluate the effectiveness of his creative process in the winter of 1838/1839.

Analysis of Chopin's creative process in winter 1838/1839

Frederic Chopin и George Sand arrived in Palma on November 8, 1838 [19, p. 143]. Chopin asked Camille Pleyel (French owner of a piano manufacturing firm) to deliver one of his instruments to Majorca before leaving Paris. Chopin mentions that the lack of a musical instrument prevents him from writing music in all letters. Chopin wrote November 15, 1838 to Pleyel: «*I cant write any music because there are no pianos to be had here in that respect it is a barbarous country*» [11, p. 163]. December 3, 1838 Chopin wrote: «*I still have no piano. I fell seriously ill, but I am all right again*» [5, p. 186]. But Chopin did not «*all right again*». On the same day Sand wrote: «*Chopin suffers somewhat from the frequent changes of temperature*» [11, p. 168]. 28 December, 1838 Chopin wrote: «*Preludes aren't finished; I'm better now, and will make haste*» [5, p.189]. January 12, 1839 Chopin wrote to Fontana: «*I send you the Preludes*» [20, p. 30]. It was completely unexpected, since Chopin still has no Pleyel's piano: January 15, 1839 Sand said in a letter: «*Chopin always coughs much. His piano has at last arrived at Palma*» [20, p. 32].

In late January 1839, George Sand concluded: «*Our invalid did not seem to be in a state to stand the passage, but he seemed equally incapable of enduring another week in Majorca*» [20, p. 46]. On 13 February 1839 Chopin, Sand and her children left Majorca. Therefore, Pleyel's piano was in Chopin's possession during the one month. This circumstance could be an objective reason for the low effectiveness of Chopin's creative work, but we find out, that Chopin had another instrument from the very beginning in Majorca: «*a rented piano, in the first weeks only a miserable Majorcan instrument, which, however, in the second half of January was replaced by one of Pleyel's excellent cottage pianos*» [20, p. 37]. Of course, «*miserable instrument*» could not satisfy the demanding Chopin, but could well be used for work. It was on this piano that Chopin first performed for Sand *Palma Mazurka* and *Raindrop* prelude [19, p. 141].

From November 15, 1838 Chopin, Sand and her children found shelter in a remote Carthusian monastery. For the thousand francs Sand had then a complete establishment their new home. Sand wore herself out, shopping for sheets and mattresses, pots and

pans. The monastery housed guardian, housekeeper and local maid. Sand has brought from Paris the maid [19, p. 142]. Sand bought for Chopin's sensitive stomach tomatoes, potatoes, pumpkins, maize, onions, beans, a fish, sheep and a goat. In the morning Sand occupied herself with giving lessons to her children, the afternoon is being devoted to her literary work, Chopin devoting himself to composing mainly in the evenings [23, p. 197].

Chopin's repeated assurances that he «better now» throughout December 1838 — January 1839 were untrue, its do not correspond to his real physical condition. Words from Chopin's letters: «today I'm the same as ever», «I'm better now», can be considered as manifestation of euphoria. Many factors of the pathogenesis of euphoria can be traced in Chopin's medical history. First of all, it is a fever. American microbiologists René and Jean Dubos wrote in their book *The White Plague: Tuberculosis, Man, and Society*: «fever from any source can heighten emotion, sharpen perception and render intellectual processes more lucid and rapid. Since consumptives often experience mild fever without gross toxemia and without physical prostration, they may crave a full life and exhibit eagerness to seize the fleeting moments for creative efforts» [7, p. 64]. Since «Chopin suffers somewhat from the frequent changes of temperature» in winter 1838/1839, fever could have contributed to his pathological euphoria.

Once Robert Koch discovered *Mycobacterium tuberculosis*, it was believed that toxins emitted by the bacteria brought about the effect of euphoria [12]. American physician Maurice Fishberg, autor of *Pulmonary tuberculosis* wrote: «tuberculous patients ... display enormous intellectual capacity of the creative kind. Especially is this to be noted in those who have a talent for imaginative writing. They are in a constant state of nervous irritability, but despite the fact that it hurts their physical condition, they keep on working and produce their best work» [9, p. 256]. Other researchers explained *spes phthisica* as a psychological condition where the unwillingness of the victim to accept the gravity of their circumstances led to uncharacteristic optimism and stimulation of creativity. By the mid-1950s, *spes phthisica* was considered exclusively as a psychological phenomenon. Famous English psychologist Bernard Hart, the author of *The Psychology of Insanity*, wrote: «The distressing conflict between the hopeless facts and all the patient's most cherished ambitions ... had been solved by a process of repression. The facts were shut out from consciousness, and the resistance to their entry assisted by the development in consciousness of the abnormal gaiety and elation which characterised the manic phase. This mechanism accounts for the condition known as *spes phthisica*, the astonishing cheerfulness and optimism which frequently characterises the last stages of pulmonary consumption» [2, p. 83]. Famous psychiatrist Eric Wittkower argued convincingly that such emo-

tional states were not specific to tuberculosis, and that *spes phthisica* was psychosocial rather physiological in origin [24]. This understanding of *spes phthisica* is fully in line with the psychological state of Chopin during the winter of 1838/1839. The absence of Pleyel's piano provides a convenient explanation for the composer's low creative activity, eliminating the discrepancy between reportedly good health and low work rates. Another indirect evidence of Chopin's euphoria may be George Sand's words: «In Majorca, while he was mortally ill, he composed music that was full of the perfume of paradise. But I have come to think that in his case being alive or being dead does not matter. He does not quite know himself in which planet he exists» [22, p. 277].

Thus, throughout his entire stay in Majorca, Chopin had all the necessary conditions for creative work. From mid-November 1838 Chopin did not leave the house even for walks. Sand and a few servants created the most comfortable living conditions for Chopin, therefore, almost all the time he was free to work. Sleep disturbance, persistent cough and fever adversely affected Chopin's physical condition. However, indications of physical exhaustion or respiratory failure are absent both in the letters of Sand and Chopin, and in the works of biographers. This suggests that the physical condition of Chopin allowed him to write music. Signs of pathological euphoria (denial of the severity of his own illness) are present in Chopin's letters from November 15, 1838 to mid-February 1839.

15 February, 1839 George Sand wrote to Carlotta Marliani again from Barcelona: «The climate at Majorca was becoming more and more deadly to Chopin and I hastened to get away. He arrived at Barcelona still spitting basins full of blood, and crawling along like a ghost» [11, p. 169]. Chopin wrote to Fontana on March 17, 1839 from Marseille about unfinished third Scherzo in C-sharp minor (Opus 39) and his physical weakness: «I don't know when I shall finish the Scherzo, for I am still weak and not fit to write» [5, p. 196].

Chopin resumed work on his music only in the summer of 1839 in Nohant: he finished the first two parts of Sonata No 2 in B flat minor, Opus 35 (the third part was written in 1837); prepared the publication Opus 36, Second Impromptu in F sharp minor (composed in summer 1838); finished Nocturnes № 2 in G major from Opus 37, the Two Nocturnes (Nocturnes № 1 in G minor was composed in summer 1838); prepared the publication Opus 38, Second Ballade in F major (composed in summer 1838); Chopin finished Opus 39, the third Scherzo in C-sharp minor (first two parts of Scherzo were composed in summer 1838); he finished Opus 40, Two Polonaises (№ 1 in A major and № 2 in C minor were sketched in summer 1838); he finished Opus 41, Four Mazurkas. Mazurka № 1 in C sharp minor, Mazurka № 3 in B major and Mazurka № 4 in A flat were composed in 1835—1838. Only Mazurka № 2 in E minor was composed in Majorca [15, p. 200—219]. Biographers believe that

«most of the Preludes were finished or sketched before Chopin went to the south, and that a few, if any, were composed and the whole revised at Palma and Valdemosa» [23, p. 203; 12, p. 44]. Thus, of all published summer 1839 compositions (Opus 28 and Opus 35—41) during the tuberculosis progression Chopin composed two small pieces only: Mazurka E-minor Op 41 and *Raindrop* Prelude Op 28.

Conclusion

An analysis of the medical history, the life and work of F. Chopin in October 1838 — September 1839

Conflicts of interest: none.

Acquisition, analysis and interpretation of data, drafting the article were jointly carried out by authors.

showed that the exacerbation of pulmonary tuberculosis was accompanied by euphoria during December 1838 — February 1839. No objective reasons limiting the creative activity of the composer have been identified: the illness was not accompanied by respiratory failure or physical exhaustion; the composer had a musical instrument (piano); living conditions for life and work were satisfactory. In this period of time, Frederic Chopin created only two small pieces of music, which makes it possible to eliminate the stimulating influence of euphoria on Chopin's creative activity.

References

- Abbott E. C. Composers and tuberculosis: the effects on creativity // Canadian Medical Association Journal. — 1982. — 126(5). — P. 534—538.
- Bernard H. Psychology of insanity. — Cambridge University Press: Cambridge, 1957. — 152 p. <https://doi.org/10.1037/11111-000>.
- Breitenfeld D., Trkanjec Z., Pap M. et al. Tuberculosis in 200 composers // Alcoholism and psychiatry research: Journal on psychiatric research and addictions. — 2018. — 54(1). — P. 57—66. <https://doi.org/10.20471/may.2018.54.01.05>.
- Briggs M. Chopin and the sick men // Saturday Review of Politics, Literature, Science and Art. — 1899. — 88(2294). — 488—489.
- Chopin's letters. Collected by Henryk Opieski. Translated from the original Polish and French with a Preface and Editorial notes by E. L. Voynich. — Published by Alfred A. Knopf: New York; 1931, 435 p.
- Demuth E. L. Is there a specific personality in tuberculous patients? // AMA Archives of Neurology & Psychiatry. — 1951. — 66(1). — P. 30—37.
- Dubos R. J., Dubos J. The white plague: tuberculosis, man, and society. — Rutgers University Press; New Brunswick: 1987. — 277 p. <https://doi.org/10.1086/354581>.
- Deda J. Pathography of famous composers. Frederik Chopin // Zdravotnicka pracovnice. — 1976. — 26(10). — P. 616—621.
- Fishberg M. Pulmonary tuberculosis. — Lea & Febiger: Philadelphia and New York, 1919. — 745 p.
- Grinker J. Abstract Neurology. Tuberculosis of the nervous system // Quarterly Bulletin of the Northwestern University Medical School. — 1905. — 6(4). — P. 444—453.
- Hedley A. Selected Correspondence of Fryderyk Chopin. — Heinemann: London, Melbourne, Toronto, 1962. — 400 p.
- Hollós J. Tuberculous intoxications: concealed and masked tuberculosis // Journal of the American Medical Association. — 1929. — 93(10). — P. 792—796. <https://doi.org/10.1001/jama.1929.02710100054037>.
- Jacobson A. C. Tuberculosis and the creative mind // Medical Library and Historical Journal. — 1907. — 5(4). — P. 225—249.
- Jones KP, Bogen E. Physique and psyche in phthisis // California and Western Medicine. — 1933. — 38(3). — P. 156—162. <https://doi.org/10.1097/00005053-193312000-00021>.
- Jonson A. G. A handbook to Chopin's works giving a detailed account of all the compositions of Chopin, short analyses for the piano student, and critical quotations from the writings of well-known musical authors the whole forming a complete guide for concert-goers, pianists and pianola-players. Also a short biography. Critical bibliography and a chronological list of works. — W. Reeves: London; 1908, 300 p.
- Kiernan J. G. The Mental Symptoms of Phthisis // Alienist and Neurologist. — 1890. — 11(2). — P. 346—352.
- Kollarits J. Concerning the supposed euphoria during tuberculosis // Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten. — 1930. — 91. — P. 679—690.
- Leigh F. W. Fryderyk-François Chopin (1810—1849): Music and malady // Journal of Medical Biography. — 2014. — 22(3). — P. 144—152. <https://doi.org/10.1177/0967772013511394>.
- Marek G. Chopin. — Harper & Row: New York; 1978. — 289 p.
- Niecks F. Frederick Chopin as a man and musician. In two volumes. Vol. II. — Novello, Ewer & Co: London & New York, 1888. — 375 p.
- Wapf V. The disease of Chopin. A comprehensive study of his life-long suffering. — Moscow: Litres, 2018. — 150 p.
- Wierzynski C. Translated from Polish by Nortbert Guterman. The life and death of Chopin. — Simon and Schuster: New York, 1949. — 485 p.
- Willeby C. Frederic François Chopin. — Sampson Low, Marston & Co Limited: London; 1892. — 316 p.
- Wittkower E. D. The emotional, social and occupational aspects of disablement // Canadian Medical Association Journal. — 1955. — 73(5). — P. 371—376.

В. І. БЕРЕЗУЦЬКИЙ¹, М. С. БЕРЕЗУЦЬКА²

¹ ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

² Дніпропетровська академія музики імені Михайла Глінки, Дніпро

Spes phthisica: клінічний випадок Фредеріка Шопена

Мета роботи — оцінити вплив *spes phthisica* (туберкульозної ейфорії) на творчий процес польського композитора Фредеріка Шопена. Висока продуктивність роботи композитора під час загострень туберкульозу нерідко наводиться в науковій літературі як важливий доказ позитивного впливу *spes phthisica* на творчість. Для

перевірки цієї гіпотези проведено аналіз хронологічних взаємозв'язків між творчим процесом Шопена (професійний анамнез) і клінічним перебігом туберкульозу легень (анамнез захворювання). Основним матеріалом для дослідження були листи Шопена і праці найавторитетніших біографів композитора. Також проведено пошук джерел в електронних базах даних Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, електронних сховищах і архівах (без обмежень у часі). Встановлено, що взимку 1838—1839 рр. під час відпочинку на Майорці Шопен переніс тяжке загострення хронічного туберкульозу легень, яке супроводжувалося легеневою кровотечею, вираженою інтоксикацією та яскравими ознаками патологічної ейфорії (*spes phthisica*). Восени 1839 р. композитор опублікував велику кількість нових музичних творів: Op. 35—41 (соната в трьох частинах, фантазія-експромт, два ноктюрни, балада, скерцо в трьох частинах, два полонези, чотири мазурки). Тривалий час багато дослідників таку високу видавничу активність композитора пояснювали стимулювальним впливом *spes phthisica*. Аналіз творчого процесу композитора взимку 1838—1839 рр. показав, що за цей період він створив лише два невеликих музичних твори: мазурку E-minor Op. 41 і прелюдію № 15 («Raindrop» prelude) Op. 28. Вивчення обставин створення цих творів виявило, що вони були написані Шопеном не внаслідок *spes phthisica*, а всупереч їй. Всі інші твори були створені набагато раніше, причому саме в період ремісії туберкульозу. Це виключає можливість стимулювального впливу *spes phthisica* на творчий процес композитора.

Ключові слова: туберкульозна ейфорія, історія хвороби Фредеріка Шопена, *spes phthisica*, туберкульозна інфекція.

В. И. БЕРЕЗУЦКИЙ¹, М. С. БЕРЕЗУЦКАЯ²

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

² Днепропетровская академия музыки имени Михаила Глинки, Днепр

Spes phthisica: клинический случай Фредерика Шопена

Цель исследования — оценить влияние *spes phthisica* (туберкулезной эйфории) на творческий процесс польского композитора Фредерика Шопена. Высокая продуктивность работы композитора во время обострения туберкулеза нередко приводится в научной литературе в качестве важного доказательства позитивного влияния *spes phthisica* на творчество. Для проверки данной гипотезы проведен анализ хронологических взаимосвязей между творческим процессом Шопена (профессиональный анамнез) и клиническим течением туберкулеза легких (анамнез заболевания). Основным материалом для исследования были письма Шопена и работы наиболее авторитетных биографов композитора. Также проведен поиск источников в электронных базах данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, электронных хранилищах и архивах (без ограничения во времени). Установлено, что зимой 1838—1839 гг. во время отдыха на Мальорке Шопен перенес тяжелое обострение хронического туберкулеза легких, которое сопровождалось легочным кровотечением, выраженной интоксикацией и яркими признаками патологической эйфории (*spes phthisica*). Осенью 1839 г. композитор опубликовал большое количество новых музыкальных произведений: Op. 35—41 (соната в трех частях, фантазия-экспромт, два ноктюрна, балада, скерцо в трех частях, два полонеза, четыре мазурки). Долгое время многие исследователи такую высокую издательскую активность композитора объясняли стимулирующим воздействием *spes phthisica*. Анализ творческого процесса композитора зимой 1838—1839 гг. показал, что за этот период он создал только два небольших музыкальных произведения: мазурку E-minor Op. 41 и прелюдию № 15 («Raindrop» prelude) Op. 28. Изучение обстоятельств создания этих произведений выявило, что они были написаны Шопеном не вследствие патологической эйфории, а вопреки ей. Все остальные произведения были созданы гораздо раньше, причем именно в период ремиссии туберкулеза. Это исключает возможность стимулирующего влияния *spes phthisica* на творческий процесс композитора.

Ключевые слова: туберкулезная эйфория, история болезни Фредерика Шопена, *spes phthisica*, туберкулезная инфекция.

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;

- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути вставлені в текст;

- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів або словосполучень) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути точним);

- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше ніж два або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє), розміром не менше ніж 3 × 4 см;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті, поданий на наступній сторінці;

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА!** Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. **Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики, за винятком вступу. Обсяг резюме — не менше 1800 знаків.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на звороті мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF або JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких розміщено статтю.

УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англійського сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначити мову написання статті в дужках (Ukr) або (Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovyk.ua/translit.php>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Зразок оформлення подано на наступній сторінці. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> або <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Експериментальні дослідження», «Огляди», «Лікарські засоби в неврології», підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/free-plagiarism-checker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: vitapol3@gmail.com, vitapol@i.com.ua