

**Conclusions.** There are established 5 main combinations of blood perfusion parameters that take into account changes in CBF in three arbitrarily selected sites (pons, right and left average cerebellar stalks), established a high correlation connection between the variants of combinations of perfusion blood flow and the evidence of vertebral-basilar insufficiency ( $-0.723 \pm 0.002$ ,  $N = 207$ ,  $p < 0.001$ ).

**Key words:** vertebral artery, perfusion-weighted regime, compression.

**Відомості про авторів:**

**Дибкалюк Сергій Віталійович** – доцент кафедри ортопедії і травматології №1 НМА-ПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 432-25-79.

**Черняк Віктор Анатолійович** – професор кафедри хірургії № 4 НМУ імені О.О. Богомольця, доктор мед. наук. Адреса: Київ, бульвар Т.Шевченка, 13, тел.: (044) 234-40-62, (044)255-15-48.

**Зорагач Віталій Юрійович** - лікар УЗ-діагностики, кандидат медичних наук, Головний клінічний госпіталь С.Б. України.

**Удовиченко Владислав Валерійович** – завідувач відділення рентгенології Клініко-діагностичного центра «Оберіг», к.мед.н. Адреса: Київ, вул. Зоологічна, корпус «В», тел.: (044) 521-03-03.

**Сулік Володимир Володимирович** – асистент кафедри хірургії № 4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Т.Шевченка, 13, тел.: (044) 255-15-48.

УДК 612-014.1-017.1:616.8:612-017.1:616.831-005-036.11-071

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2015

*О.І. Каменська, В.А. Руденко, М.В. Глоба*

## ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ТА НЕЙРОАУТОІМУННІ РЕАКЦІЇ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗРІЗНИМИ НАСЛІДКАМИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

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

**Вступ.** Дані щодо стану імунної системи при інсультах неоднозначні, і потребують вивчення.

**Мета.** Вивчити особливості змін прозапальних цитокінів та нейроаутоімунних реакцій гуморального типу у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом.

**Матеріал і методи.** У 50 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним типом з різними наслідками клінічного перебігу до та на 3 добу після хірургічного лікування проведено визначення прозапальних цитокінів в периферичній крові та рівня антитіл до нейроспецифічних білків – BPM, NSE та S-100.

**Результати.** Результати дослідження демонструють у хворих з ГПМК за геморагічним типом підвищення в периферичній крові вмісту імунних комплексів. Підвищення рівня прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у хворих з позитивним клінічним перебігом та вмісту IL-6 у хворих з летальним наслідком захворювання. При наявності синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) як в до так і в післяопераційному періоді виявляються високі рівні IL-6 та TNF $\alpha$ . При відсутності ССЗВ високі рівні IL-6 та TNF $\alpha$  в доопераційному періоді мають різну динаміку змін після хірургічного лікування.

**Ключові слова:** геморагічний інсульт, цитокіновий статус, синдром системної запальної відповіді.

**Вступ.** На сьогодні є встановленим факт взаємозв'язку ступеня порушень в імунній системі з тяжкістю інсульту та ступеня відновлення порушених неврологічних функцій і наслідком захворювання. Проте дані щодо стану імунної системи при інсультах неоднозначні, особливості, що стосуються питань імунорегуляції і її ролі в формуванні наслідків перебігу хвороби. Встановлено факт, що високі рівні прозапальних цитокінів TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  та IL-1 $\beta$  здійснюють нейротоксичну дію, посилюючи ішемічні пошкодження нервової тканини, викликаючи апоптоз нервових клітин, пригнічення нейрогенезу (1, 3, 4, 5). В той же час останні дослідження дозволили виявити нейропротективний ефект TNF $\alpha$ , який направлений на захист нейронів головного мозку (2, 6, 7, 8).

**Мета.** Вивчити особливості змін прозапальних цитокінів та нейроауто-імунних реакцій гуморального типу у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом.

**Матеріали і методи.** Обстежено 44 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним типом, що підлягали хірургічному лікуванню. 46 хворих з розривом артеріальної аневризми переднього півкільця Велізієвого кола, та 4 хворих з розривами артеріовено з них мальформацій супратенторіальної локалізації. Оперативне втручання проводилося транс краніальним доступом за загальноприйнятими методиками по виключенню мішко видних аневризм та видаленням артеріовенозних мальформацій. Серед 50 хворих - 38 видужало, та 12 померло. Виділено 2 групи з наявним та відсутнім синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) за критеріями R. Vope. Визначення прозапальних цитокінів в периферичній крові – IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  згідно інструкції на борів ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ)», рівня проти мозкових антитіл (ПМА) до нейроспецифічних білків – BPM, NSE та S-100 імуноферментним методом (9) та циркулюючих імунних комплексів (ЦИК) проводилися перед операцією та на 3-тю добу після оперативного втручання. Статистична обробка отриманих даних проводилась за критерієм Ст'юдента з використанням пакету програм Microsoft Excel.

**Результати.** В залежності від клінічного перебігу після оперативного втручання прослідковуються певні особливості змін показників що вивчаються. Так, у хворих з позитивним клінічним перебігом, після крововиливу і послідовного хірургічного лікування, виявлено високий вміст ЦИК до і після оперативного втручання. Зміни рівня антитіл до нейроспецифічних білків (НСБ) як по відношенню до контролю, такі між даними отриманими в різні терміни обстеження мають недостовірний характер. Загальний напрямок змін - зниження рівня антитіл (АТ) в післяопераційному періоді (табл. 1.).

Зміни рівня прозапальних цитокінів в цій групі хворих мають певні особливості. Так рівень IL-6 вірогідно збільшується порівняно з контрольними значеннями у 8 разів до оперативного втручання та вірогідно продовжує наростати до значень у 20 разів вище за контроль в післяопераційному періоді. Для IL-1 $\beta$  не визначено достовірних змін його рівня, проте за середніми значеннями він зростає в післяопераційному періоді. TNF $\alpha$  достовірно високий в усі терміни дослідження у сироватці хворих, які обстежувалися. Його рівень в 5-6 разів перевищує контрольні значення (табл. 1).

В групі хворих з летальними наслідками клінічного перебігу хвороби визначається високий вміст циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові як до, так і після оперативного втручання (табл. 2).

Таблиця 1

Зміни рівня прозапальних цитокінів та антитіл до нейроспецифічних білків у хворих з ГПМК за геморагічним типом до та після оперативного втручання з позитивним клінічним перебігом

Хворі з позитивним клінічним перебігом, n=38							
Показники	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF $\alpha$	ЦИК	S-100	BPM	NSE
	пг/мл (M+m)			Умовні одиниці (M+m)			
Перед оперативним втручанням	8,78 $\pm$ 2,09*	0,13 $\pm$ 0,05	0,55 $\pm$ 0,19*	110,50 $\pm$ 6,44*	16,78 $\pm$ 1,75	27,07 $\pm$ 2,12	24,15 $\pm$ 1,69
Після оперативного втручання	20,95 $\pm$ 2,09*, **	0,24 $\pm$ 0,09	0,62 $\pm$ 0,19*	105,50 $\pm$ 6,16*	14,33 $\pm$ 2,18	21,84 $\pm$ 1,94	20,78 $\pm$ 1,55
Контрольна група	1,17 $\pm$ 0,19 (n=10)	0,11 $\pm$ 0,03 n=10	0,09 $\pm$ 0,02 n=10	75,2 $\pm$ 2,5 n=25	12,6 $\pm$ 0,35 n=25	26,05 $\pm$ 1,5 n=25	23,1 $\pm$ 0,6 n=25

Примітка: \* достовірність відмінностей, по відношенню до групи інтактних тварин  $p < 0,01$ ; \*\* достовірність відмінностей між різними клінічними групами тварин  $p < 0,01$ .

Таблиця 2

Зміни рівня прозапальних цитокінів та антитіл до нейроспецифічних білків у хворих з ГПМК за геморагічним типом до та після оперативного втручання з летальним наслідком клінічного перебігу

Хворі з летальним наслідком, n=12							
Показники	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF $\alpha$	ЦИК	S-100	BPM	NSE
	пг/мл (M+m)			Умовні одиниці (M+m)			
До оперативного втручання, n=12	56,89 $\pm$ 22,2*	0,3 $\pm$ 0,19	0,27 $\pm$ 0,19	105,0 $\pm$ 11,07*	11,56 $\pm$ 3,32	25,77 $\pm$ 4,77	25,18 $\pm$ 3,39
Після оперативного втручання, n=12	56,84 $\pm$ 39,03	0,17 $\pm$ 0,1	1,27 $\pm$ 1,34	111,67 $\pm$ 10,94*	8,74 $\pm$ 3,36	23,23 $\pm$ 4,75	20,57 $\pm$ 3,46
Контрольна група	1,17 $\pm$ 0,19 (n=10)	0,11 $\pm$ 0,03 n=10	0,09 $\pm$ 0,02 n=10	75,2 $\pm$ 2,5 n=25	12,6 $\pm$ 0,35 n=25	26,05 $\pm$ 1,5 n=25	23,1 $\pm$ 0,6 n=25

Примітка: \* достовірність відмінностей, по відношенню до групи інтактних тварин  $p < 0,01$ ; \*\* достовірність відмінностей між різними клінічними групами тварин  $p < 0,01$ .

## НЕЙРОХІРУРГІЯ

Рівень антитіл до нейроантігенів BPM, S-100, NSE вірогідно не змінюється в динаміці обстеження, а також в порівнянні з контролем. Рівень прозапальних цитокінів в сироватці периферичної крові хворих з летальними наслідками перебігу хвороби має певні зміни. Так рівень IL-6 визначається вірогідно високим по відношенню до контрольних значень в усі терміни спостереження, який в 50-60 разів перевищує контрольні значення. Рівень IL-1 $\beta$  за середніми показниками майже втричі вищий за контрольні до оперативного втручання і знижується після операції до нормальних показників. За середніми показниками рівень TNF $\alpha$  будучи підвищеним (майже в три рази) до оперативного втручання після нього різко наростає. Тобто є певні характерні зміни для кожного цитокіна в досліджуваних групах хворих.

Таким чином, прогностичне значення щодо наслідків клінічного перебігу у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом мають зміни рівня прозапальних цитокінів, що визначались (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) в до та після операційному періоді.

Враховуючи літературні дані що до взаємозв'язку між рівнем прозапальних цитокінів та розвитком синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), яка може спричинювати летальні наслідки (10) було поставлене завдання про слідувати зміни рівнів цитокінів у хворих ГПМК за геморагічним типом в залежності від наявності ССЗВ як до та післяопераційному періоді чи його відсутності у ці ж терміни (табл. 3).

Таблиця 3

### Рівень прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF $\alpha$ ) в крові хворих з ГПМК за геморагічним типом з синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) та без нього

Групи хворих		IL-1 $\beta$	IL-6	TNF $\alpha$
Наявність ССЗВ до і після операції (n=13)	До операції (M $\pm$ m)	0,16 $\pm$ 0,12	41,26 $\pm$ 23,8*	0,33 $\pm$ 0,12*
	Після операції (M $\pm$ m)	0,16 $\pm$ 0,09	35,58 $\pm$ 17,68*	0,9 $\pm$ 0,58*
Відсутність ССЗВ до і після операції (n=17)	До операції (M $\pm$ m)	0,26 $\pm$ 0,09	5,33 $\pm$ 1,42*	0,49 $\pm$ 0,19*
	Після операції (M $\pm$ m)	0,29 $\pm$ 0,09	12,39 $\pm$ 2,77*	0,27 $\pm$ 0,09*
Контрольна група (n=10)		0,11 $\pm$ 0,03	1,17 $\pm$ 0,19	0,09 $\pm$ 0,02

Примітка: \* достовірність відмінностей, по відношенню до групи інтактних тварин  $p < 0,01$ ; \*\*достовірність відмінностей між різними клінічними групами тварин  $p < 0,01$ .

В групі хворих з наявним ССЗВ виявлена відсутність змін рівня IL-1 $\beta$  як до, так і після операції, значення якого близькі до контрольних. Рівень

IL-6 в периферичній крові вірогідно високий і до і після операції. TNF $\alpha$  визначається вірогідно підвищеним до операції і зростає на 3 добу після неї (табл. 3). Підсумовуючи можна сказати, що виявлення ССЗВ супроводжується наявністю високого рівня IL-6 та TNF $\alpha$ , зі збереженням високих значень IL-6 та 3 кратним зростанням рівня TNF $\alpha$  післяопераційному періоді.

В групі хворих з відсутнім ССЗВ у всі терміни спостереження рівень IL-1 $\beta$  визначається вищим за контрольні у 2,5 рази. Рівень IL-6 до операції підвищений і поступово наростає на 3 добу після неї, проте середні значення рівня IL-6 більш ніж у 3 рази нижчі ніж у групі з наявним ССЗВ. Рівень TNF $\alpha$  в сироватці крові хворих даної групи визначається вірогідно високим, проте направленість з міни його рівня після операції відрізняється від попередньої групи, а саме знижується майже у 2 рази. Таким чином відсутність ССЗВ характеризується підвищенням рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові, особливо TNF $\alpha$ , зміни яких в післяопераційному періоді характеризуються двократним зростанням рівня IL-6 та майже двократним зниженням рівня TNF $\alpha$ .

Співставлення виявлених змін рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих у зазначені терміни обстеження в групах хворих з та без ССЗВ та в групах хворих з різними наслідками клінічного перебігу показало, що напрямок змін рівня прозапальних цитокінів та середні значення показників що визначались не однотипні. Це може свідчити про те, що наслідки клінічного перебігу ГПМК з геморагічним компонентом визначаються комплексом факторів, серед яких рівень прозапальних цитокінів, напрямок змін їх концентрації в периферичній крові є однією із складових цих факторів.

**Висновки.** Зміни рівня прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$ ), в периферичній крові хворих з ГПМК за геморагічним типом в до та після операційному періоді, можуть мати прогностичне значення щодо наслідків клінічного перебігу захворювання після хірургічного лікування. Зміни рівня кожного цитокіна в групах хворих з різними наслідками перебігу захворювання та в групах з та без ССЗВ мають певні характерні особливості, які у сукупності характеризують кожен групу хворих.

#### Література

1. Huang J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia / J. Huang, U.M. Upadhyay, R.J. Tamargo // *Surg.Neurol.* — 2006. — Vol.66. — P.232—245.
2. Sriram K. Divergent roles for tumor necrosis factor –  $\alpha$  in the brain / K. Sriram, J.P. O'Callaghan // *JNIP.* — 2007. — Vol.2, N2. — P.140—153.
3. Attenuated inflammatory response in aged mice brains following stroke / M.W. Sieber, R.A. Claus, O.W. Witte, C. Frahm // *PLoSOne.* — 2011. — Vol.6, N10. — P.5—11.
4. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia / G.J. delZoppo, R. Milner, T. Mabuchi [et al.] // *Stroke.* - 2007. - Vol.38, Suppl.1. - P.646 - 651.
5. Astrocytes: Targets for Neuroprotection in Stroke / G. Barreto, R.E. White, Y. Ouyang [et al.] // *Cent. Nerv. Syst. Agents. Med. Chem.* — 2011. — Vol.11, N2. — P.164—173.
6. The cytokine tumor necrosis factor–like weak inducer of apoptosis and its receptor fibroblast growth factor–inducible 14 have a neuroprotective effect in the central nervous system / R. Echeverry, F. Wu, W.B. Haile [etal.] // *J. Neuroinflammation.* — 2012. Vol.9. —P.45—52.

7. Гончар И. А. Фактор некроза опухоли альфа–предиктор функционального исхода у пациентов с острым инфарктом мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус // Цитокины и воспаление.-2013. - Т.12. - С. 89-94.

8. Microglia protect neurons against ischemia by synthesis of tumor necrosis factor / K.L. Lambertsen [et al.] //J. Neurosci. - 2009. - Vol. 29. - P. 1319-1330.

9. Дослідження рівня ауто антитіл до нейроспецифічних білків у кролів після аlogenної внутрішньомозкової трансплантації ембріональних клітин-попередників нервової системи / М.І. Лісяний, Л.Д. Любич, А.П. Черченко, Ю.П. Верхоглядов // Фізіол. журнал. - 2006. - Т.52, №3. - С.64 - 69.

10. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестн. интенсив. терапии. - 1999. - №2. - С.8 - 13.

*О.И. Каменская, В.А. Руденко, М.В. Глоба*

### **Цитокиновый статус и нейроаутоиммунные реакции у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с различными исходами клинического течения**

**ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А.П.Ромоданова  
НАМН Украины»**

**Введение.** Данные про состояние иммунной системы при инсультах неоднозначны и требуют изучения.

**Цель.** Изучить особенности изменений провоспалительных цитокинов и нейроиммунных реакций гуморального типа у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу

**Материалы и методы.** У 50 больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу с различными исходами заболевания до и на 3 сутки после хирургического лечения проведено определение провоспалительных цитокинов в периферической крови и уровня антител к нейроспецифическим белкам - BPM, NSE и S-100.

**Результаты.** У больных с ОНМК по геморрагическому типу в периферической крови повышено содержание иммунных комплексов; отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-6 у больных с благополучным клиническим исходом и содержимого IL-6 у больных с летальным следствием заболевания. При наличии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) как до так и в послеоперационном периоде отмечаются высокие уровни IL-6 и TNF $\alpha$ . При отсутствии ССВО высокие уровни IL-6 и TNF $\alpha$  в дооперационном периоде имеют различную динамику изменений после хирургического лечения.

**Ключевые слова:** геморрагический инсульт, цитокиновый статус, синдром системного воспалительного ответа.

*О.І.Каменська, В.А.Руденко, М.В.Глоба*

### **Cytokine status and neuroautoimmune reactions in patients with acute cerebral blood circulation disorder with different outcomes of the clinical course**

**SI “Institute of Neurosurgery named after A.P. Romodanov  
NAMS of Ukraine, Kiev**

**Introduction.** The data about condition of immune system in case of strokes are ambiguous and demand the research.

**Aim.** To study the characteristic changes of proinflammatory cytokines and neuro-immunoreactions of humoral type in patients with a circulatory disorder of cerebral blood circulation of hemorrhagic type.

**Materials and methods.** 50 patients with acute cerebral blood's circulation disorder of hemorrhagic type the level of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) was determined in the peripheral blood and antibody to neurospecific proteins (BPM, NSE and S – 100) before surgical treatment and on the 3rd day after it.

**Results.** In peripheral blood of patients with hemorrhagic stroke, the amount of immune complexes was increased. There was noticed the increase of the level of TNF $\alpha$  and IL-6 in patients with favorable clinical outcome and increased level of IL-6 noted in patients who died. In the absence of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the high level of TNF $\alpha$  and IL-6 preoperational period has different dynamic changes after surgery.

**Key words:** hemorrhagic stroke, status of cytokines, systemic inflammatory response syndrome.

**Відомості про авторів:**

**Каменська Ольга Ігорівна** - лікар-анестезіолог, відділення радіонейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. Платона Майбороди, 32, тел.: 380 44 483-91-98.

**Руденко Валентина Андріївна** - пров. н. с. ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. П.Майбороди, 32, тел.: (044) 483-91-98.

**Глоба Марина Василівна** - к. мед. н, ст. н. сп., відділ нейрофізіології, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Адреса: Київ, вул. Платона Майбороди, 32, тел.: (044) 483-91-98.

УДК 616.831.71-006.482-089.168

© О.М. ЛІСЯНИЙ, 2015

О.М. Лісяний

## ОСОБЛИВОСТІ МЕДУЛОБЛАСТОМ МОЗОЧКУ У ДОРΟΣЛИХ ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

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

**Вступ.** Стаття присвячена вивченню особливостей медулобластом мозочка у дорослих та аналізу результатів лікування.

**Мета.** Визначити особливості медулобластом мозочка у дорослих пацієнтів та провести аналіз результатів лікування.

**Матеріали і методи.** Вивчені особливості клінічного перебігу, діагностики та хірургічного лікування медулобластом у 197 пацієнтів дорослого віку, що знаходились на лікуванні у Інституті нейрохірургії з 1988 по 2013 рр. За допомогою методу Каплан-Майєра проведено аналіз результатів лікування у програмі «Statistica 6.0».

**Результати.** Медулобластоми мозочка у дорослих пацієнтів зустрічалися у 24,8% випадків серед усіх субтенторіальних внутрішньомозкових пухлин. Продовжений ріст або метастазування відмічалися у 32 % пацієнтів. Медіана безрецидивного виживання склала 35 місяців. П'ятирічне безрецидивне виживання - 39,5%. Чинниками, що супроводжують неблагоприсний перебіг та швидке рецидивування, є чоловіча стать, вік старше 30 років, анапластичний варіант пухлини, стадія Т3в-Т4 за Chang, часткове видалення пухлини, несвоєчасне проведення променевої терапії.

**Ключові слова:** медулобластома, хірургічне лікування, медіана виживання.