



ISSN 2224-0713 (print)
ISSN 2307-1419 (online)

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com



Том 16, № 5, 2020

РЕНЕСАНС НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ЭПОХУ РЕКАНАЛИЗАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (вебинар EVER Pharma, 14 июня 2020)



Bornstein Natan
Tel-Aviv Faculty of Medicine/Neurology,
Shaare-Zedek Medical Center,
Brain Division, Tel-Aviv, Israel

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Целью своего доклада доктор **N. Bornstein** назвал обсуждение научно обоснования и клинических разработок в области применения мульти-модального нейропротекторного и нейротрофического препарата Церебролизин в качестве дополнительной терапии инсульта. Он представил обзор



Poljakovic Zdravka
Neurological Intensive Care Unit,
Department of Neurology,
University Hospital Zagreb, Croatia

РОЛЬ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА В СЛУЧАЯХ НЕУДАЧНОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ИНСУЛЬТЕ

Роль Церебролизина в случаях неудачной реканализационной терапии у пациентов с тяжелым инсультом изучалась в исследованиях доктора **Z. Poljakovic**. В недавно опубликованных работах, включая метаанализ клинических исследований (Bornstein et al., 2017), Церебролизин показал высокий профиль безопасности, а также эффективность в раннем восстановлении после инсульта. В исследовании, в котором более углубленно изучалась реканализация, Церебролизин использовался в качестве дополнительного средства при проведении тромболитика (исследование CERE-LYSE; Lang et al., 2013). Данное исследование продемонстрировало, что комбинированное лечение приводило к более быстрому восстановлению после инсульта, чем монотерапия альтеплазой. Такая картина наблюдалась при всех степенях тяжести инсульта, но у пациентов с наиболее тяжелой степенью инсульта (NIHSS 15–25) данный результат был наиболее выраженным (рис. 1). Церебролизин продемонстрировал свою безопасность в комбинации с альтеплазой, вызывая более быстрое улучшение всех оцениваемых параметров эффективности (по сравнению с монотерапией rtPA), и этот эффект был наиболее заметным на 10-й день лечения. Эффективность комбинации возрастала с увеличением степени тяжести инсульта.

В продолжение этих многообещающих результатов команда доктора **Z. Poljakovic** поставила цель изучить терапевтический потенциал Церебролизина у пациентов с неудачной реканализацией (2A и менее балла по TICI на контрольной ангиографии) и с высоким риском реперфузионного повреждения. Параметры этого проспективного исследования включали популяцию с показателем по NIHSS > 8 (инсульт умеренной и тяжелой степени), дозировку и схему применения Церебролизина согласно исследованию CERE-LYSE (30 мл/сут с первых суток после инсульта, продолжительность лечения — минимум 14 и максимум 21 день), длительное наблюдение (до 12 месяцев), а также различные показатели исхода (функциональный исход, осложнения и смертность).

Наиболее выраженный эффект наблюдался в группе с показателем по mRS 3 (умеренная инвалидность, но пациент способен ходить без посторонней помощи); данный компонент качества жизни представляется как решающий дифференцирующий фактор (в соответствии с версией mRS, рассматриваемой по влиянию на качество жизни). Что касается поздней оценки по mRS (через 12 месяцев), между основной и контрольной группами наблюдалась статистически достоверная разница в уровне смертности (13 против 43 % соответственно). Обсуждая результаты исследования, **Z. Poljakovic** подчеркнула **благоприятный профиль безопасности Церебролизина, его долгосрочное влияние на функциональные результаты и снижение уровня смертности, что может ассоциироваться с уменьшением как симптомной, так и бессимптомной геморрагической трансформации. Исследование подтвердило нейропротекторный профиль Церебролизина в качестве дополнения к реканализационной терапии в случаях неудачной реканализации и в профилактике реперфузионных повреждений.**

данных о развитии стандартов реканализационной терапии и обсудил их преимущества и недостатки. Также он остановился на основных вопросах, касающихся применения нейропротекторной терапии, и продемонстрировал, как определенные дополнительные подходы в лечении инсульта, включая Церебролизин, могут быть использованы для преодоления важных ограничений реканализации.

Крупное исследование, которое провел Michael Chopp, продемонстрировало, что Церебролизин уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также выработку в эндотелиальных клетках головного мозга человека провоспалительных цитокинов, которые обеспечивают проницаемость ГЭБ, индуцированную rtPA и фибрином. Эти данные являются серьезным научным обоснованием для использования Церебролизина в сочетании с rtPA и тромбэктомией. **Церебролизин проявляет антикоагулянтные, противовоспалительные и профибринолитические свойства и является уникальным средством для улучшения стандарта реканализации.**

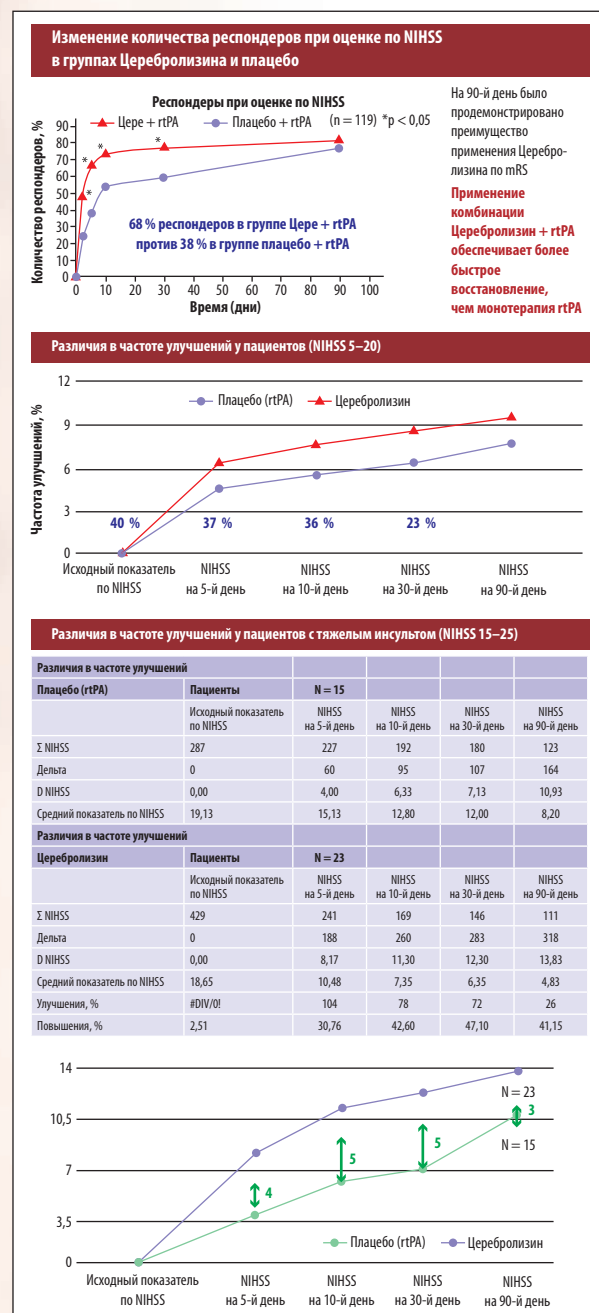


Рисунок 1. Церебролизин в сочетании с rtPA ускоряет восстановление больных ишемическим инсультом (Lang W., 2013. Острый ишемический инсульт)

Подробнее см. на с. 45



Рекомендований
2 европейськими
керівництвами
з нейрореабілітації
після інсульту:
1. Австрія, 2018;
2. Німеччина, 2020
(в перші 24–72 год,
рівень доказовості 1B)

ИНСУЛЬТ
ДЕМЕНЦИЯ
ЧМТ

ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

В минулому місяці Павло Іванович переніс інсульт.
Сьогодні він виграв свою першу партію.





- В 2 рази збільшує шанси пацієнта на виживання³
- В 3 рази краще відновлює моторну функцію⁴
- В 3 рази більше пацієнтів повертаються до повної незалежності⁵
- Покращує когнітивні функції⁶ та зменшує депресію⁵
- Високий рівень безпеки⁷

1. Österreichische Post AG, MZ 072037411 M. MEDMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, ISSN 2223-0629. 2. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. 3. Heiss W-D, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. 4. Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. 5. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., Bajenaru O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARS): a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. 6. Ladurner G, Kalvach P, Moesler H: Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. 7. J.Thorne et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

Церебролізин® (CEREBROLYSIN®). Показано стимулюючі та ноотропічні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебролізину (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, наслідки хвороба Альцгеймера, ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функції нирок. **Побічні реакції:** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебролізин® відмічаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, кропив'янка, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебролізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синапсальну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стану хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендується тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доти спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фізліції у галузі охорони здоров'я.** Рп. МОЗ України: № УА/9989/01/01, діє від 18.03.2014.

www.cerebrolysin.com.ua

Церебролізин®

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.



ПЕРША ДОПОМОГА

В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ¹⁻³:

- черепно-мозкових травмах
- мозкових інсультах
- травмах кінцівок, хребта та при остеохондрозі
- лікворно-венозних порушеннях при ХПМК



Р.П.: UA/2131/01/01, необмежений з 17.07.2019

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти у перерахуванні на 100% речовину 1 мг, допоміжні речовини: етанол 96%, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х.

Показання. У складі комплексної терапії набряків головного мозку травматичного, нетравматичного і постопераційного генезу, в тому числі з внутрішньочерепними крововиливами, підвищенням внутрішньочерепного тиску і явищами набряку-набухання. Набряки спинного мозку травматичного, нетравматичного, післяопераційного генезу. Лікворно-венозні порушення при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) і вегетосудинній дистонії. Набряки м'яких тканин із залученням опорно-рухового апарату, що супроводжуються локальними розладами

їх кровопостачання і больовим синдромом; набряково-больові синдроми хребта, кінцівок; тяжкі порушення венозного кровообігу нижніх кінцівок при гострому тромбоемболії, що супроводжується набряково-запальним синдромом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти та/або інших компонентів препарату; активне продовження кровотечі, що супроводжується нестабільною гемодинамікою; тяжкі порушення функції нирок; тяжкі порушення функції печінки.

Побічні реакції. При індивідуальній підвищеній чутливості до есцинату в окремих хворих можливі: алергічні реакції; шкірний висип (папулозний, петехіальний, еритематозний), свербіж, гіперемія шкіри, гіпертермія, кропив'янка, у поодиноких випадках — набряк Квінке, анафілактичний шок та інші побічні реакції (див. інструкцію для мед. застосування).

1. Проф. Дзяк Л.А. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізіну есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, у пацієнтів з важкою ЧМТ з метою профілактики та лікування внутрішньочерепної гіпертензії / 2010 р., м. Київ

2. Проф. Міщенко Т.С. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізіну есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, в лікуванні лікворно-венозних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією мозку / 2010 р., м. Харків

3. Проф. Черній В.І. // Відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпеки препаратів L-лізіну есцинат та Тіоцетам, Корпорація «Артеріум», Україна, в комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозковою травмою на ранньому госпітальному етапі. / 2010 р., м. Донецьк

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ L-лізіну есцинат®, розчин для ін'єкцій.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності.

Виробник АТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 18.09.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у листопаді 2004 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 5, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RO-MEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO



mif-ua.com



journals.urau.ua



МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 16, № 5, 2020

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

*Practical-scientific reviewable journal
for neurologists-clinicians (pediatric and adult)*



Співзасновники: Харківська медична академія післядипломної освіти, Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
тел. +38 (067) 325-10-26

**З питань розміщення реклами й інформації
про лікарські препарати:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 07.10.2015 № 1021.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 2 від 28.02.2020 р.

Українською, російською та англійською мовами

*Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації
КВ № 21281-11081 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України
26.03.2015 р.*

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 18,14.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2020-inj-115.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Ukraine, 04107, Kyiv, PO Box 74

Tel./fax: +38(044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного неврологічного журналу»)

www.mif-ua.com, http://inj.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідчення суб'єкта видавничої справи ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Володимир Іванович СМОЛАНКА

Перший заступник головного редактора

Станіслав Костянтинівич ЄВТУШЕНКО

Редакційна колегія

Бучакчийська Н.М. (Запоріжжя, Україна)

Волошин П.В. (Харків, Україна)

Волошина Н.П. (Харків, Україна)

Григорова І.А. (Харків, Україна)

Головченко Ю.І. (Київ, Україна)

Дельва М.Ю. (Полтава, Україна)

Дзюк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко Є.Г. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кириллова Л.Г. (Київ, Україна)

Козьолкін О.А. (Запоріжжя, Україна)

Кузнецов В.В. (Київ, Україна)

Літовченко Т.А. (Харків, Україна)

Мальцев Д.В. (Київ, Україна)

Мартинюк В.Ю. (Київ, Україна)

Мищенко Т.С. (Харків, Україна) —
заступник головного редактора

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Гайнетдінова Д.Д. (Казань, РФ)

Євстигнєєв В.В. (Мінськ, Білорусь)

Пономарьов В.В. (Мінськ, Білорусь)

Скоромець О.А. (Санкт-Петербург, РФ)

Столяров І.Д. (Санкт-Петербург, РФ)

Шалькевич Л.В. (Мінськ, Білорусь)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних назв та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2020
© Донецький національний медичний університет, 2020
© Заславський О.Ю., 2020

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

*Віничук С.М., Прокопів М.М.,
Трепет Л.М., Фартушина О.Є.*

Клінічні синдроми таламічного інсульту
центральної судинної території:
проспективне клінічне
когортне дослідження8

*S.M. Vynychuk, M.M. Prokopiv,
L.M. Trepet, O.Ye. Fartushna*

Clinical syndromes of thalamic stroke
in the central vascular territory:
a prospective hospital-based
cohort study8

Хубетова І.В.

Епідеміологія хвороби Паркінсона
на півдні України 14

I.V. Hubetova

Epidemiology of Parkinson's disease
in the Southern Ukraine 14

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

Особливості концентрації
гомоцистеїну у сироватці
крові дітей із вазовагальними
синкопе.....21

T.A. Kovalchuk, O.R. Boyarchuk

The features of serum
homocysteine concentration
in children with vasovagal
syncope 21

Бойчук М.О., Негрич Т.І., Білий Р.О

Прогностичне значення дослідження
експонування глікозильних детермінант
на молекулах IgG у сироватці крові
хворих на розсіяний склероз залежно
від проведеної медикаментозної
терапії27

M.O. Boichuk, T.I. Nehrych, R.O. Bilyy

A prognostic value of the study
of the exposure of glycosyl
determinants to IgG molecules
in the blood serum of patients
with multiple sclerosis depending
on the performed drug therapy 27

Стаднік С.М., Сайко О.В., Гайда І.В.

Імунологічні аспекти
гострого періоду
ішемічного інсульту34

S.M. Stadnik, O.V. Saiko, I.V. Hayda

Immunological aspects
in the acute period
of ischemic stroke 34

Малець М.В., Чомоляк Ю.Ю.

Клінічні й субклінічні
форми епілепсії у пацієнтів
після вентрикулоперитонеального
шунтування40

M.V. Malets, Y.Y. Chomolyak

Clinical and subclinical
epileptic forms after
ventriculo-peritoneal
bypass surgery40

Матеріали конференції

**Ренессанс нейропротекции
в эпоху реканализационной
терапии (вебинар EVER Pharma,
14 июня 2020 г.) 45**

Natan Bornstein

Современное лечение острого
ишемического инсульта.....45

Zdravka Poljakovic

Роль Церебролизина в случаях неудачной
реканализационной терапии
при тяжелом инсульте.....47

Natan Bornstein

Нейропротекторные эффекты
Церебролизина при тромболлизисе
и тромбэктомии: научное обоснование
и клиническое применение50

**Практикуючому
неврологу**

Орос М.М., Вансович О.С.

Нейроінфекція та нейропатичний біль.....55

Julio J. Secades

Гамалате В₆. Обзор ГАМКергического
продукта63

Копчак О.О.

Диференціальна діагностика
головного болю70

Дубенко А.Є.

Формулювання діагнозу «епілепсія».
Початок лікування.
Перша монотерапія.....81

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

Рання дитяча нервовість,
або невропатія:
сучасні підходи до діагностики
й лікування89

Чистик Т.В.

Рациональная терапия острой
и хронической боли в спине99

Proceedings of the Conference

**The Renaissance of neuroprotection
in times of recanalization therapies
(EVER Pharma webinar,
June 14, 2020) 45**

Natan Bornstein

State-of-the-art in acute ischemic stroke
treatment45

Zdravka Poljakovic

The role of Cerebrolysin in cases
of unsuccessful recanalization therapy
in severe stroke47

Natan Bornstein

The neuroprotective effects
of Cerebrolysin in thrombolysis
and thrombectomy: scientific rationale
and clinical development50

**To Practicing
Neurologist**

M.M. Oros, O.S. Vansovych

Neuroinfection and neuropathic pain55

Julio J. Secades

Gamalate B₆. Review of a GABAergic
product63

O.O. Korchak

Differential diagnosis
of headache70

A.Ye. Dubenko

Formulating the diagnosis of epilepsy.
Starting the treatment.
First monotherapy81

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

Early childhood nervousness,
or neuropathy: modern approaches
to the diagnosis
and treatment89

T.V. Chistyuk

Rational therapy for acute
and chronic back pain.....99

ТАНАКАН® EGb 761®

НЕЙРОГЕННИЙ РЕЖИМ ДІЇ, СФОКУСОВАНИЙ НА ГІПОКАМПИ



1 НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ

Захищає нейрони та мітохондрії від окислювального стресу [1, 2]



2

НЕЙРОГЕНЕЗ

Підвищує проліферацію та диференціацію клітин [3]

3

НЕЙРОТРАНСМІСІЯ

Модулює нейротрансмісію, збільшуючи рівень серотоніну, дофаміну, норадреналіну та ацетилхоліну в мозку [4]

ПОКРАЩУЄ НЕЙРОПЛАСТИЧНІСТЬ [5]

1. Sastre J, Millán A, Garcia de la Asunción J, Plá R, Juan G, Pallardo FV et al. A Ginkgo biloba extract (EGb 761[®]) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1998; 24(2): 298-304.
2. Rocher MN, Carré D, Spinnewyn B, Schulz J, Delafotte S, Pignatelli B et al. Long-term treatment with standardized Ginkgo biloba Extract (EGb 761[®]) attenuates cognitive deficits and hippocampal neuron loss in a gerbil model of vascular dementia. *Fitoterapia* 2011 Oct; 82(7): 1075-80.
3. Tchantchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y, Luo Y. EGB 761[®] enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2007 Apr; 21(10): 2400-2408.
4. Montes P, Ruiz-Sanchez E, Rojas C, Rojas P. Ginkgo biloba Extract 761[®]: A Review of Basic Studies and Potential Clinical Use in Psychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; 14(1): 132-149.
5. Williams B, Watanabe C, Schulz PG, Rimbard G, Brucker T. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 955-962.

Скорочена інструкція до препарату Танакан®

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить гінкго білоба сухий екстракт (EGb 761) 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування деменції. Код АТХ N06D X02.
Показання. Симптоматичне лікування когнітивних розладів у пацієнтів літнього віку, за винятком пацієнтів із підтвердженою деменцією, хворобою Паркінсона, когнітивними розладами нтрогенного походження або такими, що виникли внаслідок ускладнення депресії, судинних порушень, порушень обміну речовин. Супутнє лікування вертикального вестибулярного походження разом із вестибулярною реабілітацією. Симптоматичне лікування двозону у вухах. **Протипоказання.** Печерчутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Застосовувати по 1 таблетці 3 рази на добу під час їди. Заливати пововинною склянкою води. Курс лікування визначає лікар індивідуально.
Діти. Не застосовувати дітям. **Термін придатності.** 36 місяців.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 15 таблеток у блистері, по 2 або 6 блистерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. BOFUR IPSEN INDUSTRIE. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Rue Eric Virgout 28100 Дрьо, Франція.

РП № UA/9822/01/01 від 03.07.2014

Інформація про лікарський засіб, призначена для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

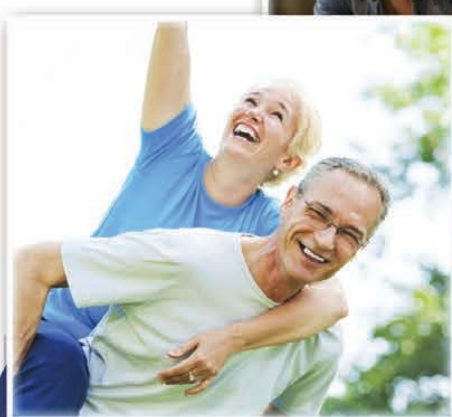
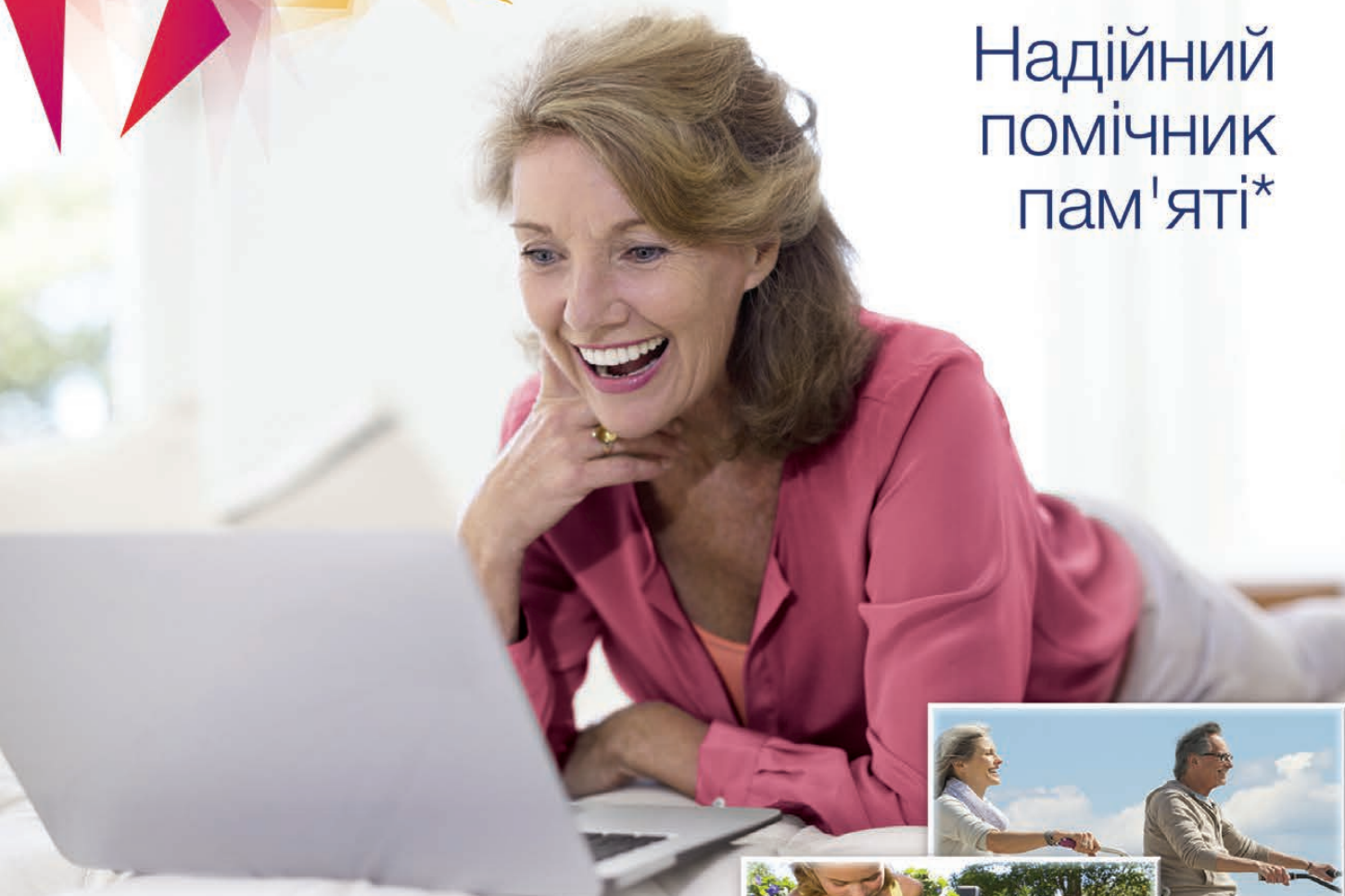
ТОВ «ІПСЕН УКРЕЙН СЕРВІСІЗ», Україна, Київ, 04119, вулиця Дегтярівська, 27г. Тел./факс +380 44 502 65 29. www.ipсен.ua

 **IPSEN**
Innovation for patient care



ТАНАКАН®

Надійний
ПОМІЧНИК
пам'яті*



Інформація про лікарський засіб, призначена для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Скорочена інструкція лікарського засобу Танакан®
Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить гіпко або біоба сухий екстракт (Egb 761) 40 мг.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування деменції. Код АТХ N06D X02. **Показання.** Симптоматичне лікування когнітивних розладів у пацієнтів літнього віку, за винятком пацієнтів із підтвердженою деменцією, хворобою Паркінсона, когнітивними розладами ятрогенного походження або такими, що виникли внаслідок ускладнення депресії, судинних порушень, порушень обміну речовин. Супутнє лікування вертиго вестибулярної походження разом із вестибулярною реабілітацією. Симптоматичне лікування дзвону у вухах. **Противпоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Застосовувати по 1 таблетці 3 рази на добу під час їди. Запивати повільною склянкою води. Курс лікування визначає лікар індивідуально. **Діти.** Не застосовувати дітям. **Побічні реакції.** Зрідка спостерігаються наступні реакції: з боку травної системи: розлади травлення; диспепсія; діарея; абдомінальний біль; нудота, блювання; з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, задишку; з боку шкіри: запалення шкіри, почервоніння, набряк, висип, свербіж, екзема; з боку нервової системи: головний біль; запаморочення; сонливе (у тому числі вазовагальне). **Термін придатності.** 36 місяців. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері, по 2 або 6 блистерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта.
Регістраційне посвідчення: № UA/9822/01/01, затверджене наказом МОЗ України від 03.07.2014 № 460; зміни внесені наказом МОЗ України від 21.05.2015 р. № 297

*При симптоматичному лікуванні когнітивних розладів у пацієнтів літнього віку
ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ»
Україна, Київ, 04119, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел./Факс: +380 44 502 65 29. www.ipсен.ua



TAN-UA-000036

<i>Хаустова О.О.</i> Місце дулоксетину в терапії психічних розладів..... 109	<i>O.O. Khaustova</i> Place of duloxetine in the treatment of mental disorders..... 109
<i>Лукашевич В.А., Пономарев В.В.</i> Классификация моторных нарушений после инфаркта мозга по признаку особенностей адаптивной кинематики..... 121	<i>V.A. Lukashevich, V.V. Ponomarev</i> Classification of motor impairments after stroke in consequence of adaptive kinematic specificity 121
<i>Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О.</i> Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2) 129	<i>L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva</i> Autism spectrum disorders in infants: evolution of concepts and opportunities of diagnosing (part 2)..... 129
<i>Мальцев Д.В.</i> Дienceфальні ураження головного мозку герпесвірусної етіології у людей: огляд літератури та клінічний випадок (частина II) 135	<i>D.V. Maltsev</i> Diencephalic brain lesions of herpesvirus etiology in humans: a literature review and a clinical case 135
Некролог	
Пам'яті професора Є.Г. Дубенка 144	In memory of Professor Ye.H. Dubenko..... 144
Контраверсійна неврологія	
<i>Majid Fotuhi, Ali Mian, Somayeh Meysami, Cyrus A. Raji</i> Нейробиологія COVID-19 146	<i>Majid Fotuhi, Ali Mian, Somayeh Meysami, Cyrus A. Raji</i> Neurobiology of COVID-19 146
Вимоги до оформлення статей 155	Guidelines for submitting articles 155

UDC 616.831-005.4-036.11

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209245

S.M. Vynychuk¹, M.M. Prokopiv², L.M. Trepet¹, O.Ye. Fartushna³¹Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine³Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Clinical syndromes of thalamic stroke in the central vascular territory: a prospective hospital-based cohort study

Abstract. Background. The article covers pathophysiological features and patterns of the occurrence of neurological, neuropsychological, and clinical vascular syndromes of thalamic stroke in the central vascular territory. The features of neurological clinical picture, topical, and neuroimaging diagnosis of thalamic stroke in the central vascular territory are analyzed and described in a prospective hospital-based cohort study. The purpose of this study is to determine the features of clinical vascular syndromes of acute thalamic stroke in the lower lateral and adjacent (central, posterolateral) vascular territories in a prospective hospital-based cohort study, providing a comprehensive clinical and neuroimaging analysis. **Materials and methods.** We have prospectively recruited 319 acute stroke patients, admitted to the Neurological Center at an academic hospital (Oleksandrivska Clinical Hospital) in Kyiv, Ukraine, within 24 hours from the onset of the stroke symptoms. Comprehensive neurological, clinical, laboratory, ultrasound, and neuroimaging examinations were performed to all study patients. **Results.** MRI-/CT-proven thalamic stroke was diagnosed in 34 (10.6 %) of 319 people, forming a study group. Twenty-two of 34 patients (average age 61.9 ± 10.2 years) were diagnosed with acute isolated ischemic thalamic stroke, and 12 (average age 59.0 ± 9.6 years) had acute thalamic hemorrhage. **Conclusions.** Specific neurological features of clinical vascular syndromes of acute thalamic stroke in the central vascular territory were analyzed, compared, and described.

Keywords: thalamus; stroke; thalamic stroke; clinical features; syndrome; central vascular territory

Introduction

Notably, stroke is a leading cause of mortality and disability worldwide, and the economic costs of treatment and post-stroke care are substantial. Every two seconds, someone in the world has a stroke [1–9]. In addition, more young people are affected by stroke in low- and middle-income countries. The incidence of stroke is highest in East Asia, followed by the Eastern Europe, whereas the lowest rates were in Central America [8, 20–22]. As populations age, and low- and middle-income countries go through the epidemiological transition from infectious to non-communicable diseases as the predominant

cause of morbidity, together with a concomitant increase in modifiable risk factors, it is expected that the burden of stroke will further increase until effective stroke prevention strategies are more widely implemented [20, 21]. Thalamic strokes, both alone and in combination with strokes involving other structures, are not rare, accounting for approximately 11 to 23–25 % of all posterior circulation strokes, especially in combination with damage to other structures [23–25].

The thalamus, with its cortical, subcortical, and cerebellar connections, is a critical node in networks supporting cognitive and motor functions, managing our sen-

sitivity to a temperature, light, and physical touch. It controls the flow of visual, auditory, and motor information, being also involved in different aspects of learning, memory, speech, language understanding, motivation, attention and wakefulness, being in charge of our sense of balance and awareness of our arms and legs. It controls how we experience pain, and even emotional experiences, expressions, and our personalities involve the thalamus. However, currently, there are not enough published prospective hospital-based cohort studies that report and analyze pathophysiological features and patterns of the occurrence of neurological, neuropsychological, and clinical vascular syndromes of thalamic stroke in the central vascular territory, and their topical diagnosis using clinical, neurological, and neuroimaging methods in a prospective hospital-based cohort study [25–31]. Given all this, we performed a comprehensive clinical and neuroimaging analysis of the treatment results and assessed the outcome of the disease in 34 patients with thalamic stroke: 22 of them had isolated thalamic infarction and 12 — hemorrhage in the thalamus.

The purpose of this study is to describe and analyze the clinical and neuroimaging features of vascular syndromes of thalamic stroke in the central vascular territory in a prospective hospital-based cohort study, providing a comprehensive clinical and neuroimaging analysis.

Materials and methods

Study setting and patients

We have conducted a prospective hospital-based cohort study of acute thalamic stroke patients. All participants were admitted to the Neurological Center of Oleksandrivska Clinical Hospital (Kyiv, Ukraine) within the first 24 h since the first stroke symptoms occurred. The Neurological Center of Oleksandrivska Clinical Hospital consists of an admission department, clinical department of neurology, department of cerebrovascular pathology with intensive care/stroke unit, and a research department of neurology. Study subjects were recruited from the hospital emergency departments, and hospital wards between 2001 and 2011. All stroke patients were reviewed by at least two board-certified neurologists with training in cerebrovascular diseases. Clinical history, 12-lead electrocardiogram, blood testing, carotid ultrasound, head computed tomography (CT) and/or brain magnetic resonance imaging (MRI) were obtained for all participants.

Patient inclusion and exclusion

The methods of the study, inclusion and exclusion criteria have been reported in detail previously [29–31, 46–48]. In brief, only acute thalamic stroke patients aged 18 years or older were included.

Study endpoints and risk factors definitions

Study endpoints of interest were acute ischemic and/or hemorrhagic thalamic strokes. Stroke was defined according to the criteria of the World Health Organization, American Heart Association/American Stroke Association guidelines for adult stroke, and was confirmed by

neuroimaging [32, 33]. The etiology of stroke was classified according to the TOAST criteria [34]. The National Institutes of Health Stroke Scale, the Modified Rankin Scale, the Barthel index, and the Charlson Comorbidity Index were determined for all participants. Secondary stroke prevention was prescribed according to the American Heart Association/American Stroke Association and the European Stroke Organisation guidelines, immediately after the stroke diagnosis was made [35–41]. Stroke education programs were provided to all study participants [11, 16, 30, 42–48].

Statistical analysis

Parametric and non-parametric statistic methods were applied. The log-rank test was used for univariate comparisons of event-free survival between groups. A two-sided $p < 0.05$ was considered significant for all analyses. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 22.

Results and discussion

Basic characteristics of study population

In total, 319 adult patients with acute MRI-/CT-proven stroke were screened, 34 of them were diagnosed with thalamic stroke, forming a study group. Twenty-two (12 men, 10 women aged 50–84 years; average age 61.9 ± 10.2 years) of 34 study group patients were diagnosed with acute isolated ischemic thalamic stroke, and in the rest 12 patients (5 men, 7 women aged 57–75 years; average age 59.0 ± 9.6 years), thalamic hemorrhage was detected.

Vascular symptoms of stroke in the central thalamic vascular territory

Stroke of the central vascular territory was detected in 2 (9.1 %) patients. This area consists of few thalamic zones that are mainly located between the paramedian, upper and lower lateral territories. These zones are the distal territories of three arterial systems: paramedian, tuberothalamic, and thalamogeniculate. Strokes of the central vascular territory were caused by arterial hypertension and accompanied by impaired consciousness, short-term verbal and visual memory, cognitive impairment, contralateral homonymous hemianopsia, emotional central paresis of facial muscles, vertical gaze palsy, hemihypesthesia, and sensitive ataxia on the side opposite to the lesion.

Isolated thalamic infarction of the central vascular territory is often manifested itself by hemianesthesia, bianesthesia associated with ataxia due to damage to the middle part of the ventral posterolateral nucleus. At the same time, a variety of neuropsychological disorders are revealed. In our study, in one patient we determined the asymmetry of the face that appears during pain, smile, and laughter, so-called emotional central paresis of the facial muscles. However, all voluntary facial movements (frowning, closing eyes, grinning) persisted. This symptom was described by the one of the most eminent research workers and clinicians in the second half of the

19th century, an Austrian physician Hermann Nothnagel. The occurrence of this particular symptom is associated with the damage to the Luys body and the psychoreflex pathway for mimic movements, the sensitive part of which is represented by the thalamus, and the motor part is represented by the extrapyramidal system. The role of the mimic center is attributed to the median nuclei of the thalamus [30]. Thalamic stroke in the central vascular territory interrupts this arc, and, as the result, emotional paresis of the facial muscles develops. Mimic disorders in this case are one-sided. Abnormal upward gaze is an expected symptom due to a pathological effect on the supranuclear pathways responsible for vertical gaze control.

Clinical and anatomical correlation of thalamic strokes

For a better understanding of the vascular syndromes that occur after thalamic stroke, we analyzed a clinical and anatomical correlation of thalamic strokes based on the detailed description of neurological symptoms and arterial localization of stroke foci, verified by the neuroimaging methods (Table 1).

Thus, isolated thalamic strokes represent a heterogeneous group of strokes that are divided to those of the anterior, paramedian, lower lateral, and posterior vascular and anatomical territories.

The results of our study indicate that thalamic strokes are more often localized in the classical vascular territories —

the lower lateral (40.9 %) and paramedian (27.3 %), and less often — in the borderline vascular zones: posterolateral (22.7 %) and central (9.1 %) [29–31, 46–48].

Conclusions

Summarizing, we would like to highlight that the loss of consciousness, contralateral hemianesthesia, hemiataxia, homonymous hemianopsia, emotional central paresis of facial muscles and cognitive impairment were detected in patients with stroke in the central vascular territory.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Author contributions

S.M. Vynchuk — study concept and design, statistical analysis, interpretation of data, literature overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; *M.M. Prokopiv* — study concept and design, data acquisition, statistical analysis, interpretation of data, literature overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; *L.M. Trepet* — study design, data acquisition, statistical analysis, interpretation of data; *O.Ye. Fartushna* — study concept and design, literature overview, statistical analysis, interpretation of data, article concept and design, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Table 1. Clinical and anatomical correlations of thalamic strokes

Vascular system	Neurological symptoms
Occlusion of some branches of the inferolateral or thalamogeniculate artery	Pure sensory syndrome — the focus of ischemia is localized in the region of the lower lateral thalamus: — complete sensory syndrome — a decrease in the superficial and/or deep sensitivity by the hemitype in the absence of hemianopsia, aphasia, agnosia and apraxia; — incomplete — decreased sensitivity on the face, arm, or leg; — cheiro-oral syndrome — impairment of pain sensitivity in the region of the angle of the mouth and in the palm heterolaterally; — cheiro-oral-pedal syndrome — hypalgesia in the area of the angle of the mouth, palm, and foot from the opposite side without a motor function impairment
Occlusion of the branches of the lower lateral or thalamogeniculate artery	Sensorimotor lacunar stroke — ischemia focus from the lateral thalamus extends to the adjacent tissue of the internal capsule: — sensitivity disturbance on the side opposite to the focus, but disorders of sensitivity can be preceded by impaired motor skills
Occlusion of the inferior or thalamogeniculate artery	Dejerine-Roussy syndrome: — transient contralateral hemiparesis; — hemianesthesia, hemialgia, paresthesia, hyperpathia (thalamic pain); — hyperkinesia of choreoathetosis type or hemiballism on the opposite side; — thalamic hand
Occlusion of the single arterial trunk of the thalamic-subthalamic artery (artery of Percheron)	Bilateral thalamic stroke: — paramedian thalamic stroke syndrome; — impaired consciousness; — vertical gaze palsy; — amnesia, thalamic dementia; — syndrome of akinetic mutism; — amnesic syndrome

References

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019. Vol. 139(10). P. e56-e528.
2. Johnson W., Onuma O., Owolabi M., Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016. Vol. 94. P. 634-634A.
3. Vynychuk S.M., Fartushna O.Ye. Cerebrospinal and commissural diaschisis in acute stroke patients: case analysis. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal*. 2018. № 5(99). P. 20-25.
4. Fartushna O.Ye., Vynychuk S.M. Brain injury in patients with acute TIA: clinical features in different TIA subtypes. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal*. 2017. № 3(89). P. 13-18.
5. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global burden of stroke. *Circulation Research*. 2017. Vol. 120(3). P. 439-448.
6. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2012. Режим доступу: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en.
7. Lees R., McGrane F., Fartushna O., Broomfield N.M., Quinn T.J., Dani K., Forbes K., Dawson J. Vascular cognitive impairment/vascular dementia. The pattern of cognitive impairment in stroke survivors with carotid stenosis. *International Journal of Stroke*. 2014. № 9. P. 323-324.
8. Owolabi M.O., Akarolo-Anthony S., Akinyemi R. et al. The burden of stroke in Africa: a glance at the present and a glimpse into the future. *Cardiovasc. J. Afr*. 2015. Vol. 26(2). Suppl. 1. P. S27-38.
9. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. European cardiovascular disease statistics 2017. Brussels: European Heart Network, 2017. 188 p.
10. World Stroke Organization. Global Stroke Fact Sheet. 26.02.2019. Режим доступу: https://www.world-stroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf.
11. Виничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. Київ: Наукова думка, 2006. 286 с.
12. Виничук С.М., Фартушина О.Є. Рання реабілітація після гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 8(86). С. 34-39.
13. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Евтушенко И.С. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2015. Т. 115, № 12. С. 3-12.
14. Фартушина О.Є., Прокопів М.М. Актуальність проблеми цереброваскулярних захворювань, транзиторних ішемічних атак та вдосконалення їх діагностики в системі охорони здоров'я в Україні. *Проблеми військової охорони праці: Зб. наук. праць Української військово-медичної академії. За ред. проф. Білого В.Я. Київ: УВМА, 2007. Вип. 19. С. 335-342.*
15. Фартушина О.Є., Виничук С.М. Виявлення та усунення васкулярних чинників ризику — важливий напрямок первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. *Український медичний часопис*. 2015. № 1(105). С. 23-27.
16. Фартушина О.Є., Виничук С.М. Транзиторні ішемічні атаки. Київ: ВД «Авіцена», 2014. 216 с.
17. Feigin V.L., Nguyen G., Cercy K. et al. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N. Engl. J. Med*. 2018. Vol. 379(25). P. 2429-2437.
18. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME, 2018.
19. World Stroke Organization. Facts and Figures about Stroke. Режим доступу: <http://www.world-stroke.org/component/content/article/16-forpatients/84-facts-and-figures-about-stroke>.
20. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017. Vol. 390(10100). P. 1151-1210.
21. Wang H., Naghavi M., Allen C. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016. Vol. 388(10053). P. 1459-1544.
22. Фартушина О.Є., Виничук С.М. Епідеміологія транзиторних ішемічних атак в структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. № 5(91). С. 105-111.
23. Chen X.Y., Wang Q., Wang X. et al. Clinical features of thalamic stroke. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2017. Vol. 19(2). P. 5.
24. Виничук С.М., Ялынская Т.А., Виничук И.С. Инфаркты в вертебробазиллярном бассейне: клиника и диагностика. *Международный неврологический журнал*. 2005. № 3. С. 13-21.
25. Lopez-Serna R., González-Carmona P., López-Martínez M.J. Bilateral thalamic stroke due to occlusion of the artery of Percheron in a patient with patent foramen ovale: a case report. *Med. Case Reports*. 2009. Vol. 3. P. 7392.
26. Bogousslavsky J., Regli F., Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology*. 1988. Vol. 38(6). P. 837-48.
27. Cheng H., Tian Y., Hu P., Wang J., Wang K. Time-based prospective memory impairment in patients with thalamic stroke. *Behavioral Neuroscience*. 2010. Vol. 124(1). P. 152-158.
28. Steinke W., Sacco R.L., Mohr J.P. et al. Thalamic stroke. Presentation and prognosis of infarcts and hemorrhages. *Arch. Neurol*. 1992. Vol. 49. P. 703-710.
29. Виничук С.М., Прокопів М.М., Тренет Л.Н. Изолированный инфаркт таламуса: клинические синдромы, диагностика, лечение и исход. *Український медичний часопис*. 2012. № 2. С. 87-93.
30. Виничук С.М., Прокопів М.М., Тренет Л.Н. Таламические инсульты. Киев: Агат-Принт, 2018. 91 с.: ил. Библиогр.: с. 82-91.
31. Vynychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepel L.M., Fartushna O.Y. Thalamic stroke outcomes: a prospective hospital-based cohort study. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal*. 2019. № 8(110). P. 23-27.
32. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American

Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 2160-2236.

33. Aho K., Harmsen P., Hatano S. et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull. World Health Organ*. 1980. Vol. 58. P. 113-130.

34. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993. Vol. 24. P. 35-41.

35. Ringleb P., Schellinger P.D., Hacke W. et al. [European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1]. *Der Nervenarzt*. 2008. Vol. 79. P. 936-957.

36. Adams R., Albers G., Alberts M. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1647-1652.

37. Fartushna O.Y. Emergency therapeutic approach as a secondary prevention of acute ischemic stroke in patients with TIA. XX World Neurological Congress, 12-17.11.2011. Marrakesh, Morocco, 2011. P. 167.

38. Fartushnaya E.E., Vinichuk S.M. Reducing the risk of recurrent ischemic stroke, after transient ischaemic attack along with neuroprotective and antiaggregant therapy. XIV International Congress of Rehabilitation Medicine and Immunorehabilitation, 16-21.10.2009: abstract. Tel-Aviv, Israel, 2009. P. 67.

39. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Диференційоване лікування транзиторних ішемічних атак — ефективний спосіб профілактики повторних гострих церебральних подій. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 6. С. 87-92.

40. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Аторвастатин та його роль у профілактиці та лікуванні ішемічних порушень мозкового кровообігу. *Здоров'я України*. 2015. № 9. С. 3.

41. Фартушина О.Є., Віничук С.М. Використання оптимальної дози препарату Торвакард — важливий напрямок

зниження ризику розвитку повторних транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. *Семейная медицина*. 2015. № 3. С. 223-227.

42. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Рання реабілітація після гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 8(86). С. 34-39.

43. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Освітні програми профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. *Український медичний часопис*. 2014. № 5. С. 49-51.

44. Фартушина О.Є., Віничук С.М. Модифікація поведінкових чинників ризику як складова первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. *Український медичний часопис*. 2014. № 6(104). XI/XII. С. 42-44.

45. Фартушина О.Є. Патогенетичні підтипи транзиторних ішемічних атак: особливості неврологічної клініки, гемодинаміки та лікування [Текст]: Дис... канд. мед. наук: 14.01.15. Фартушина Олена Євгенівна; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. Київ, 2012. 217 арк.: рис., табл. Бібліогр.: арк. 187-217.

46. Vynychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepel L.M., Fartushna O.Y. Clinical vascular syndromes of thalamic strokes in anterior and paramedian vascular territories: a prospective hospital-based cohort study. *Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal*. 2020. № 2(16). P. 15-20. doi: 10.22141/2224-0713.16.2.2020.200957.

47. Vynychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepel L.M., Fartushna O.Y. Clinical syndromes of a thalamic stroke in the lower lateral vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. *Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal*. 2020. № 3(16). P. 8-13.

48. Vynychuk S.M., Prokopiv M.M., Trepel L.M., Fartushna O.Y. Clinical syndromes of thalamic strokes in posterolateral vascular territory: a prospective hospital-based cohort study. *Meždunarodnyj nevroloģičeskij žurnal*. 2020. № 4(16).

Received 04.02.2020

Revised 18.02.2020

Accepted 24.02.2020 ■

Віничук С.М.¹, Прокопів М.М.², Трепет Л.М.¹, Фартушина О.Є.³

¹Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ, Україна

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Клінічні синдроми таламічного інсульту центральної судинної території: проспективне клінічне когортне дослідження

Резюме. Актуальність. У статті проаналізовані й описані патофізіологічні особливості та закономірності виникнення судинних синдромів таламічного інсульту центральної судинної території. Висвітлюються особливості неврологічної клініки, топічної, клінічної та нейровізуалізаційної діагностики таламічного інсульту центральної судинної території за результатами проспективного клінічного когортного дослідження. **Мета дослідження:** описати та проаналізувати клініко-нейровізуалізаційні особливості судинних синдромів таламічного інсульту центральної судинної території в проспективному клінічному когортному дослідженні. **Матеріали та методи.** Ми провели проспективне клінічне когортне дослідження 319 хворих із гострим інсультом, які надійшли до неврологічного центру Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ, Україна)

протягом перших 24 годин з моменту розвитку інсульту. Усі пацієнти пройшли комплексне клініко-неврологічне, лабораторне, ультразвукове та нейровізуалізаційне обстеження. **Результати та висновки.** Серед 319 обстежених хворих із гострим інсультом нейровізуалізаційно підтверджений таламічний інсульт діагностовано у 34 (10,6 %) пацієнтів: у 22 (середній вік 61,9 ± 10,2 року) — гострий ізольований інфаркт таламуса, а в 12 (середній вік 59,0 ± 9,6 року) — гострий таламічний крововилив. Проаналізовані, порівняні та описані специфічні неврологічні особливості клінічних судинних синдромів таламічного інсульту центральної судинної території.

Ключові слова: таламус; інсульт; таламічний інсульт; клінічні особливості; синдром; центральна судинна територія

Виничук С.М.¹, Прокопів М.М.², Третет Л.Н.¹, Фартушная Е.Е.³

¹Александровская клиническая больница, г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

³Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина

Клинические синдромы таламического инсульта центральной сосудистой территории: проспективное клиническое когортное исследование

Резюме. Актуальность. В статье проанализированы и описаны патофизиологические особенности и закономерности возникновения сосудистых синдромов таламического инсульта центральной сосудистой территории. Освещаются особенности неврологической клиники, топической, клинической и нейровизуализационной диагностики таламического инсульта центральной сосудистой территории по результатам проспективного клинического когортного исследования. **Цель исследования:** описать и проанализировать клиничко-нейровизуализационные особенности сосудистых синдромов таламического инсульта центральной сосудистой территории в проспективном клиническом когортном исследовании. **Материалы и методы.** Мы провели проспективное клиническое когортное исследование 319 пациентов с острым инсультом, поступивших в неврологический центр Александровской клинической больницы (г. Киев, Украина)

в течение первых 24 часов с момента развития инсульта. Все пациенты прошли комплексное клиничко-неврологическое, лабораторное, ультразвуковое и нейровизуализационное обследование. **Результаты и выводы.** Среди 319 обследованных больных с острым инсультом нейровизуализационно подтвержденный таламический инсульт диагностирован у 34 (10,6 %) пациентов: у 22 (средний возраст $61,9 \pm 10,2$ года) — острый изолированный инфаркт таламуса, а у 12 (средний возраст $59,0 \pm 9,6$ года) — острое таламическое кровоизлияние. Проанализированы, сравнены и описаны специфические неврологические особенности клинических сосудистых синдромов таламического инсульта центральной сосудистой территории.

Ключевые слова: таламус; инсульт; таламический инсульт; клинические особенности; синдром; центральная сосудистая территория

UDC 616.858-036.22

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209248

I.V. Hubetova

Odessa Regional Clinical Hospital, Odessa, Ukraine
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Epidemiology of Parkinson's disease in the Southern Ukraine

Abstract. Background. Parkinson's disease (PD) is a slowly progressing neurodegenerative disease with accumulation of alpha-synuclein and the formation of Lewy bodies inside nerve cells. The prevalence of PD ranges from 100 to 200 cases per 100,000 population. However, in the Ukrainian reality, many cases of the disease remain undiagnosed, which affects the statistical indicators of incidence and prevalence. The purpose of the study is to compare PD epidemiological indices in the Southern Ukraine with all-Ukrainian rates. **Material and methods.** Statistical data of the Ministry of Health of Ukraine, public health departments of Odessa, Mykolaiv and Kherson regions for 2015–2017 were analyzed. There were used the methods of descriptive statistics and analysis of variance. **Results.** Average prevalence of PD in Ukraine is 67.5 per 100,000 population — it is close to the Eastern European rate. The highest prevalence was registered in Lviv (142.5 per 100,000), Vinnytsia (135.9 per 100,000), Cherkasy (108.6 per 100,000) and Kyiv (107.1 per 100,000) regions. The lowest rates were in Luhansk (37.9 per 100,000), Kyrovohrad (42.5 per 100,000), Chernivtsi (49.0 per 100,000) and Ternopil (49.6 per 100,000) regions. In the Southern Ukraine, the highest prevalence of PD was found in Mykolaiv region. The prevalence was higher in urban area and in the districts located closely to the regional capital city. Based on the total population and demographic characteristics of Odessa, Mykolaiv and Kherson regions, it can be concluded that at least 40–50 % of patients with PD are left outside the sphere of medical care, and in some areas, this index is 80–90 %. **Conclusions.** To optimize the diagnostic process and standardize epidemiological data, it is necessary to intensify the work of centers of extrapyramidal diseases in all regions of Ukraine, including intracenter and intercenter information databases to obtain adequate and pertinent statistical data.

Keywords: Parkinson's disease; epidemiology; surveillance; health care

Introduction

The number of reported cases of any nosology depends on many parameters: its detectability, professional competence and qualification of specialists, their motivation, organizational and methodological activities in the regions, the establishment of specialized centers for the diagnosis and treatment of extrapyramidal diseases, the economic development, life expectancy, etc. [1].

Significant dispersion of prevalence, morbidity, medical records of patients with Parkinson's disease (PD) is associ-

ated with the features of the organization of medical care at the local level, the lack of the uniform method of registration for all neuropathologists, and, therefore, with insufficient detection of these patients [2, 3].

PD is the second most frequent neurodegenerative pathology after Alzheimer's disease [2, 4, 5]. According to E. Dorsey, B. Bloem (2018), there are more than 6 million patients diagnosed with PD in the world, most of them live in Europe and North America. According to the authors, the prevalence of PD in the world has increased 2.5 times in the last 20 years [4]. The cause of

this phenomenon is not only the population ageing, but also improved diagnosis.

According to various studies, the incidence rate for PD ranges from 5 to 25 per 100,000 population per year. With age, prevalence and morbidity rates are steadily increasing: among persons over 60 years, the prevalence of PD reaches 1–2 %, and among persons over 80 years — 4 % [6].

The prevalence of PD varies from 15 cases per 100,000 population in China to 657 per 100,000 population in Argentina. In Europe and North America, this figure ranges from 100 to 250 cases per 100,000 population. In the USA, the highest values are recorded in the state of Nebraska — 329.3 cases per 100,000 population [5]. Among European countries, the high prevalence is characteristic of Albania (800/100,000) and Italy, where in the province of Brescia the rate was 407 cases of PD per 100,000 population [4, 5, 7]. The lowest prevalence of PD is characteristic of developing countries: in Ethiopia, this index is only 7 cases per 100,000 population, and in Central Africa — 20 cases per 100,000 population [7].

The incidence of PD varies greatly in different regions of the world and within individual countries. Thus, in China, the incidence of new cases of PD varies from 1.5 to 8.7 cases per 100,000 population. France has the highest incidence rates — 49.4 cases per 100,000 population, Argentina — 31.2, Taiwan — 28 and Italy — 23.1 cases per 100,000 population. The lowest incidence rates are typical for the Russian Federation — 9.0 per 100,000 population, India — 5.7, Libya — 4.5 cases per 100,000 population [7].

Given the current tendency to an increase in the prevalence associated with population ageing and improved survival of patients with PD, it is estimated that in various countries the number of patients may reach 9 million by 2030 [4, 6].

Epidemiological data on the prevalence of PD are interesting because they can potentially improve our understanding of the environmental impact on the development and course of the disease and identifying possible risk factors. Also, these data may be useful and relevant for the formation of the correct structure of on-site health care delivery [1, 8].

In Ukraine in recent years, there has been an increase in the prevalence of PD, with the largest one observed in Kyiv and Kyiv region, as well as in Lviv, Chernihiv, and Ivano-Frankivsk regions. The number of registered cases of PD decreased by 43.14–77.87 % in the territories of Joint Forces Operation. The highest prevalence rates of PD were noted in Vinnytsia (126.1 per 100,000), Kyiv (111.6 per 100,000), Lviv (109.5 per 100,000) and Cherkasy (90.0 per 100,000) regions [9, 10].

Currently, there are no scientifically substantiated and statistically reliable epidemiological data on the prevalence and incidence of PD and parkinsonian syndrome in the Southern Ukraine.

The purpose of the study: to compare PD epidemiological indices in the Southern Ukraine with all-Ukrainian rates.

Material and methods

Statistical data of the Ministry of Health of Ukraine, public health departments of Odesa, Mykolaiv and Kherson regions for 2015–2017 were analyzed. There were used the methods of descriptive statistics and analysis of variance.

Results and discussion

Number of registered patients with PD in Ukraine in 2017 was 214,226 (Table 1), which corresponds to the prevalence of 67.5 per 100,000 population. It should be noted that this indicator is heterogeneous in the various regions of Ukraine. The largest number of patients was registered in Lviv (142.5 per 100,000), Vinnytsia (135.9 per 100,000), Cherkasy (108.6 per 100,000) and Kyiv

Table 1. Parkinson's disease prevalence in Ukraine and its regions (2017)

Region	Prevalence	
	Per 100,000	Absolute value
Ukraine	67.5	24,226.0
More than 100 cases per 100,000		
Vinnytsia region	135.9	1,757.0
Cherkasy region	108.6	1,113.0
Kyiv	108.4	2,558.0
Kyiv region	107.1	1,499.0
51–100 cases per 100,000		
Khmelnytskyi region	86.0	480.0
Volyn region	85.1	680.0
Chernihiv region	84.8	730.0
Transcarpathian region	74.2	715.0
Poltava region	73.7	873.0
Zhytomyr region	71.3	713.0
Ivano-Frankivsk region	68.6	753.0
Mykolaiv region	65.0	612.0
Kharkiv region	64.4	1,455.0
Zaporizhzhia region	61.9	894.0
Dnipropetrovsk region	59.3	1,572.0
Kherson region	56.0	480.0
Sumy region	51.2	476.0
Rivne region	50.1	443.0
30–50 cases per 100,000		
Donetsk region	49.9	818.0
Odesa region	49.8	954.0
Ternopil region	49.6	425.0
Chernivtsi region	49.0	353.0
Kyrovohrad region	42.5	335.0
Luhansk region	37.9	226.0

(107.1 per 100,000) regions. The lowest prevalence rates are in Luhansk (37.9 per 100,000), Kyrovohrad (42.5 per 100,000), Chernivtsi (49.0 per 100,000) and Ternopil (49.6 per 100,000) regions.

The prevalence rates of PD in the south of Ukraine also differ. Thus, in Mykolaiv region, 65 cases per 100,000 population were registered, in Kherson region — 56, in Odesa region — 49.8 per 100,000.

The differences may be due to the various causes and, above all, variations in the methodology of patient examination, non-compliance with the diagnostic criteria, bad training of specialists, their poor motivation, lack of specialized offices and centers for the study and treatment of this pathology at the local level, low rates of seeking medical care by patients in a weak economy and ineffective reform of the health care system.

This can be confirmed by epidemiological indicators in selected regions of Odesa, Mykolaiv and Kherson regions, supporting the thesis that underdiagnosis is not due to environmental or geographical factors, but depends on the availability of trained specialists, their professional interests and a sufficient level of organizational and methodological work.

Thus, in Odesa region in 2017, the largest number of patients with PD was registered in Bilhorod-Dnistrovskyi district — 160.4 per 100,000, Tatarbunary district — 112.9 per 100,000, Biliaivka district — 111.8 per 100,000. At the same time, the lowest number was in Zakharivka district — 20.2 per 100,000, Kodyma district — 16.8 per 100,000, Rozdilna district — 11.1 per 100,000, Velyka Mykhailivka district — 4.3 per 100,000 (Table 2).

In Mykolaiv region, the highest prevalence was registered in Kazanka (279 per 100,000), Snihurivka (162 per 100,000), Bratske (160 per 100,000), and the lowest one — in Bashtanka (36 per 100,000), Yelanets (16 per 100,000) and Vesely-nove (11 per 100,000) districts (Table 3).

In Kherson region (2017), the highest prevalence was in Nova Kakhovka (149 per 100,000), Oleshky (104 per 100,000), Bilozerkha (88 per 100,000) and Hola Prystan (83 per 100,000) districts, and the lowest one — in Beryslav (16 per 100,000) and in Novovorontsovka (6 per 100,000) districts (Table 4).

Unfortunately, there are no reliable statistical data on the age-weighted prevalence of PD in Ukraine. Nevertheless, it seems that the epidemiological patterns in the Southern Ukraine are close to the European ones.

Conclusions

Based on the total population and demographic characteristics in Odesa, Mykolaiv and Kherson regions, it can be concluded that at least 40–50 % of patients with PD are left outside the sphere of medical care, and in some areas, this index is 80–90 %.

The revealed variability in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the Southern region of Ukraine indicates not so much about the territorial

Table 2. Prevalence of Parkinson's disease in Odesa region (2017)

Settlements and districts	Prevalence	
	Per 100,000	Absolute value
Odesa	47.3	395
Bilhorod-Dnistrovskyi	160.4	72
Podilsk	97.1	32
Teplodar	95.8	8
Izmail	92.4	54
Chornomorsk	32.1	19
Yuzhne	31.4	8
Balta	23.4	6
All towns of Odesa region	55.7	575
More than 100 cases per 100,000		
Tatarbunary district	112.9	34
Biliaivka district	111.8	79
Ananiv district	109.2	23
51–100 cases per 100,000		
Savran district	78.3	12
Ivanivka district	68.7	14
Okny district	65.9	10
Bolhrad district	65.0	36
Izmail district	55.3	22
31–50 cases per 100,000		
Lyman district	43.9	25
Kiliia district	38.3	16
1–30 cases per 100,000		
Shyriaieve district	29.2	6
Podilsk district	28.1	6
Sarata district	26.4	9
Tarutyne district	25.9	8
Ovidiopol district	25.0	16
Mykolaivka district	24.7	3
Berezivka district	23.1	6
Artsyz district	22.3	8
Zakharivka district	20.2	3
Kodyma district	16.8	4
Reni district	16.7	5
Rozdilna district	11.1	5
Velyka Mykhailivka district	4.3	1
Liubashivka district	4.2	1
Totally by the rural area	43.6	360
Totally by the Odesa region	49.8	954

differences of these indicators, but rather the fact of non-compliance with standards of epidemiological surveillance, untimely submission of information to statistical centers, bad training of specialists, as well as wrong summarization of the results of the studies by the total population.

Epidemiological studies in Odesa, Mykolaiv and Kherson regions have shown a large dispersion of data but comparatively low prevalence of PD compared to other regions of Ukraine. It could be a consequence of insufficient detection of PD by the specialists.

Table 3. Prevalence of Parkinson's disease in Mykolaiv region (2017)

Settlements and districts	Prevalence	
	Per 100,000	Absolute value
Mykolaiv	61	242
Yuzhnoukrainsk	73	25
Voznesensk	37	10
Pervomaisk	36	20
All towns	58	297
More than 100 cases per 100,000		
Kazanka district	279	45
Snihurivka district	162	53
Bratske district	160	23
Berezanka district	119	23
Ochakiv district	86	21
Novyi Buh district	82	21
Vradiivka district	79	11
Berezhnivate district	71	12
Kryve Ozero district	65	13
Mykolaiv district	63	15
Voznesensk district	57	14
51–100 cases per 100,000		
Nova Odesa district	48	13
Domanivka district	43	9
Arbuzynka district	43	7
Vitovka district	41	17
Bashtanka district	36	11
1–30 cases per 100,000		
Veselynove district	11	2
Yelanets district	16	2
Pervomaisk district	12	3
Totally by the rural area	75	345
Totally by Mykolaiv region	65	612

In order to optimize the diagnostic process and standardize epidemiological data, it is necessary to intensify the work of centers of extrapyramidal diseases in all regions of Ukraine, including intracenter and intercenter information databases to obtain adequate and pertinent statistical data.

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Table 4. Prevalence of Parkinson's disease in Kherson region (2017)

Settlements and districts	Prevalence	
	Per 100,000	Absolute value
More than 100 cases per 100,000		
Nova Kakhovka	149	85
Oleshky	104	60
51–100 cases per 100,000		
Novotroitske district	96	28
Bilozerka district	88	47
Hola Prystan district	83	40
Chaplynka district	73	20
Nyzhni Sirohozy district	69	9
Velyka Lepetykha district	67	9
Dnipro district of Kherson	61	44
Velyka Oleksandrivka district	59	12
Ivanivka district	53	6
31–50 cases per 100,000		
Henichesk district	50	24
Kakhovka district	42	25
Hornostaivka district	39	6
Vysokopillia district	34	4
Verkhni Rohachyk district	31	3
Skadovsk district	31	12
Kalanchak district		
1–30 cases per 100,000		
Kherson	31	83
Korabelnyi district of Kherson	21	21
Suvorov district of Kherson	18	18
Beryslav district	16	6
Novovorontsovka district	06	1
Totally by the rural area	59	312
Totally by Kherson region	56	480

References

1. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ.; под ред. И.Н. Денисова [и др.]. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 330 с.
2. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Aug 29. 386(9996). 896-912.
3. Tysnes O.B., Storstein A. *Epidemiology of Parkinson's disease*. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2017 Aug. 124(8). 901-905.
4. Dorsey E.R., Bloem B.R. *The Parkinson pandemic — a call to action*. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 1. 75(1). 9-10.
5. Tanguy A., Jönsson L., Ishihara L. *Inventory of real world data sources in Parkinson's disease*. *BMC Neurol*. 2017 Dec 8. 17(1). 213.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона: научное издание*. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2012. 351 с.
7. Bridgeman K., Arsham T. *The Comprehensive guide to Parkinson's disease*. NY: Viartis, 2017. 804 p.
8. Romaniuk P., Semigina T. *Ukrainian health care system and its chances for successful transition from Soviet legacies*. *Global Health*. 2018. 14(1). 116.
9. Trufanov Y.O., Svyrydova N.K., Galusha A.I., Chupryna G.M., Popov O.V., Nechalyuk M.V. *Prevalence of Parkinson's disease in Ukraine*. *MDS 2016 International Congress. Abstract 443*. URL: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/prevalence-of-parkinsons-disease-in-ukraine>.
10. Труфанов Е.А., Головченко Ю.И., Слободин Т.Н., Суховерская О.Н. *Эпидемиология болезни Паркинсона в Украине*. *Международный неврологический журнал*. 2012. 7(55). 42-46.

Received 29.01.2020

Revised 14.02.2020

Accepted 27.02.2020 ■

Хубетова І.В.

Одеська обласна клінічна лікарня, м. Одеса, Україна

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Епідеміологія хвороби Паркінсона на півдні України

Резюме. *Актуальність.* Хвороба Паркінсона (ХП) — повільно прогресуюче нейродегенеративне захворювання з накопиченням альфа-синуклеїну і утворенням тілець Леви всередині нейронів. Поширеність ХП становить від 100 до 200 випадків на 100 000 населення, однак в українській реальності багато випадків залишаються не діагностованими, що впливає на статистичні показники захворюваності та поширеності. *Мета дослідження:* порівняти епідеміологічні показники ХП на півдні України із загальноукраїнськими даними. *Матеріали та методи.* Проаналізовано статистичні дані Міністерства охорони здоров'я України, відділів охорони здоров'я Одеської, Миколаївської та Херсонської областей за 2015–2017 рр. Були використані методи описової статистики та дисперсійного аналізу. *Результати.* Середня поширеність ХП в Україні становить 67,5 на 100 000 населення — це близько до рівня Східної Європи. Найбільша поширеність зареєстрована у Львівській (142,5 на 100 000), Вінницькій (135,9 на 100 000), Черкаській (108,6 на 100 000) і Київській (107,1 на 100 000) областях. Най-

нижчими показники були в Луганській (37,9 на 100 000), Кіровоградській (42,5 на 100 000), Чернівецькій (49,0 на 100 000) і Тернопільській (49,6 на 100 000) областях. На півдні України найбільшу поширеність ХП зареєстровано в Миколаївській області. Поширеність була вищою в містах та районах, розташованих близько до обласного центру. Виходячи із загальної чисельності населення та демографічних показників Одеської, Миколаївської та Херсонської областей, можна зробити висновок, що принаймні 40–50 % пацієнтів із ХП залишаються поза сферою медичної допомоги, а в деяких районах цей показник становить 80–90 %. *Висновки.* З метою оптимізації діагностичного процесу та стандартизації епідеміологічних даних необхідно активізувати роботу центрів екстрапірамідних захворювань у всіх регіонах України, включаючи внутрішньочентрові та міжцентрові інформаційні бази даних, для отримання адекватних та актуальних статистичних даних.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; епідеміологія; нагляд; охорона здоров'я

Хубетова І.В.

Одесская областная клиническая больница, г. Одесса, Украина

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Епідеміологія хвороби Паркінсона на юге України

Резюме. *Актуальность.* Болезнь Паркинсона (БП) — медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с накоплением альфа-синуклеина и образованием телец Леви внутри нейронов. Распространенность БП составляет от 100 до 200 случаев на 100 000 населения, однако в украинской реальности много случаев остаются недиагностированными, что влияет на статистические показатели заболеваемости и распространенности. *Цель исследования:* сравнить эпидемиологические показатели БП на юге Украины со всеукраинскими данными. *Материалы и методы.* Проанализированы статистические данные Министерства здравоохранения Украины, отделов здравоохранения Одесской, Николаевской и Херсонской областей за 2015–2017 гг. Были использованы методы описательной статистики и дисперсионный анализ. *Результаты.* Средняя распространенность БП в Украине составляет 67,5 на 100 000 населения — это близко к уровню Восточной Европы. Наибольшая распространенность зарегистрирована во Львовской (142,5 на 100 000), Винницкой (135,9 на 100 000), Черкаской (108,6 на 100 000) и Киевской (107,1 на 100 000) об-

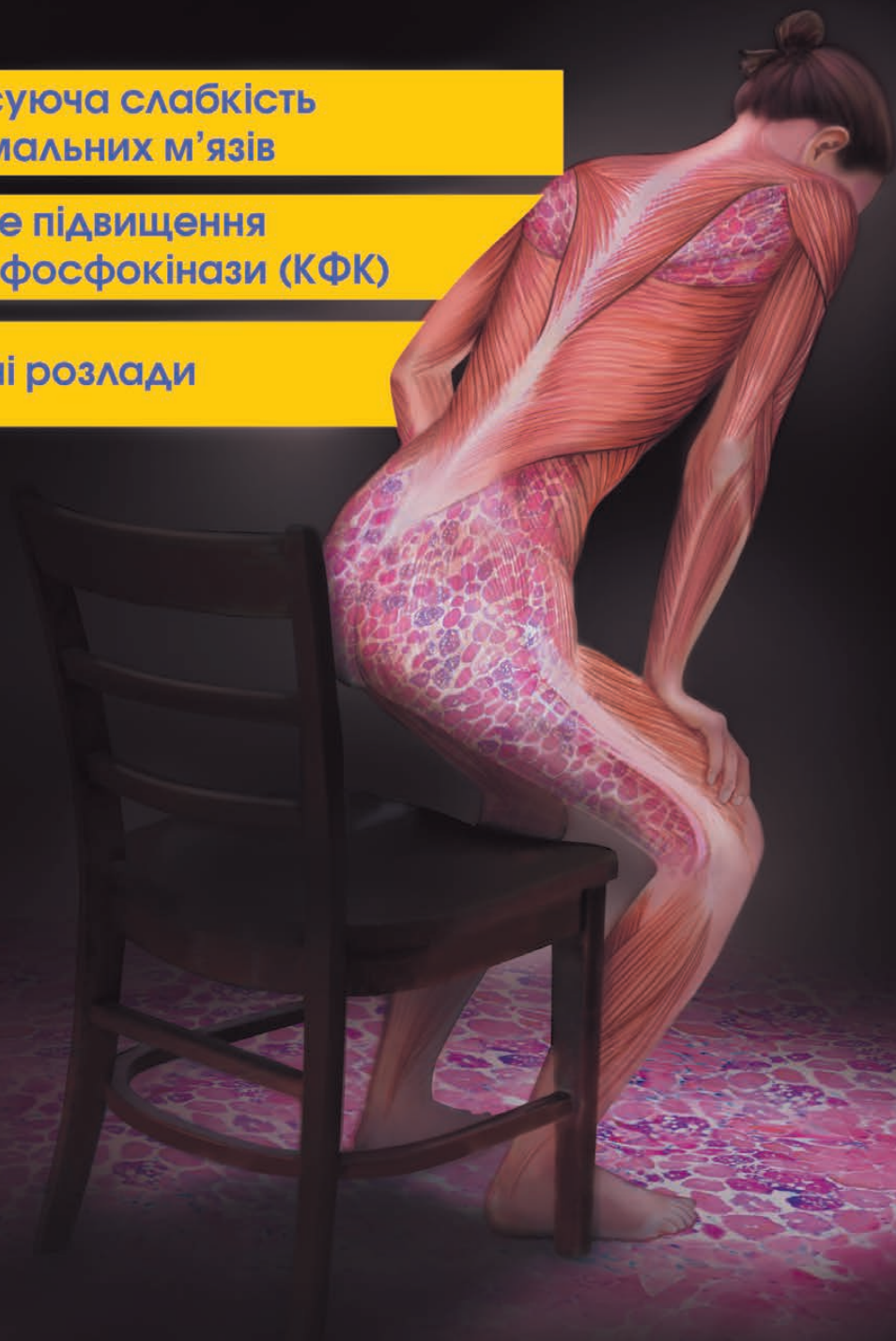
ластях. Самыми низкими показателями были в Луганской (37,9 на 100 000), Кировоградской (42,5 на 100 000), Черновицкой (49,0 на 100 000) и Тернопольской (49,6 на 100 000) областях. На юге Украины наибольшая распространенность БП зарегистрирована в Николаевской области. Распространенность была выше в городах и районах, расположенных близко к областному центру. Исходя из общей численности населения и демографических показателей Одесской, Николаевской и Херсонской областей, можно сделать вывод, что по меньшей мере 40–50 % пациентов с БП остаются вне сферы медицинской помощи, а в некоторых районах этот показатель составляет 80–90 %. *Выводы.* С целью оптимизации диагностического процесса и стандартизации эпидемиологических данных необходимо активизировать работу центров экстрапирамидных заболеваний во всех регионах Украины, включая внутривцентровые и межцентровые информационные базы данных, для получения адекватных и актуальных статистических данных.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; эпидемиология; надзор; здравоохранение

Прогресуюча слабкість
проксимальних м'язів

Незначне підвищення
креатинфосфокінази (КФК)

Дихальні розлади



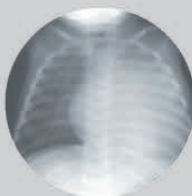
ЯКИЙ ДІАГНОЗ ВСТАНОВИТЕ ВИ?

Див. наступну сторінку





Симптомо-комплекс «МЛЯВОЇ ДИТИНИ»



Кардіомегалія (у дітей до 1 року життя)



Симптом Говерса



Прогресуюча слабкість проксимальних м'язів



Крилоподібні лопатки



Дихальні розлади

ЦЕ МОЖЕ БУТИ ХВОРОБА ПОМПЕ

Нервово-м'язове захворювання, для якого існує лікування в Україні²

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 (РВБ):

- ▶ ШВИДКО
- ▶ ЛЕГКО
- ▶ БЕЗКОШТОВНО ДЛЯ ПАЦІЄНТА

З ПИТАНЬ ДІАГНОСТИКИ ЗВЕРНІТЬСЯ ДО:
Ярослав Загоруй, тел. (050) 358-42-14*;
Ігор Нагребецький, тел. (050) 382-37-84*

Література: 1. van der Ploeg A et al. Pompe's Disease / Lancet 2008; 372:1342-1353. 2. Современные возможности лечения нейромышечных заболеваний / Здоров'я України; № 1 (44), березень 2018 р. С. 11-12

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. Жиланська, 48-50А, м. Київ, 01033.

Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01.

SANOFI GENZYME 

MAT-UA-2000409

28.08.2020

sanofi.ua

pompe-disease.com.ua



УДК 616.1:616.8-09.832]-053.2

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209249

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Особливості концентрації гомоцистеїну у сироватці крові дітей із вазовагальними синкопе

Резюме. Актуальність. Останніми роками з'являється все більше повідомлень щодо розвитку дефіциту вітаміну B_{12} серед пацієнтів із вазовагальними синкопе, а отже, рівень гомоцистеїну у цих пацієнтів теж може відрізнятися від показників у здоровій популяції. **Мета:** вивчити особливості концентрації гомоцистеїну у сироватці крові дітей із вазовагальними синкопе. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 28 дітей віком 8–17 років із діагнозом вазовагального синкопе, контрольну — 23 практично здорові дитини аналогічного віку, які не мали ознак хронічних захворювань. Рівні вітамінів B_6 , B_{12} , фолієвої кислоти та гомоцистеїну у сироватці крові визначали за допомогою колориметричного методу імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Monobind. Гіпергомоцистеїнемію діагностували у разі, якщо рівень гомоцистеїну в крові був вище 15 мкмоль/л. **Результати.** У дітей із вазовагальними синкопе виявлено знижені показники вітамінів B_6 та B_{12} при незміненому рівні фолієвої кислоти порівняно зі здоровими респондентами. У групі вазовагальних синкопе реєструвався підвищений рівень гомоцистеїну проти групи контролю ($13,86 \pm 0,97$; $7,81 \pm 0,36$ мкмоль/л; $p = 0,000003$). Поширеність гіпергомоцистеїнемії серед дітей із вазовагальними синкопе становила 46,4 %, тоді як у контрольній групі жодного випадку не реєструвалося ($\chi^2 = 14,33$; $p = 0,0002$). Показник гомоцистеїну корелює з модою та середнім значенням інтервалу P-Q, модою інтервалу Q-T, вітаміном B_6 ($p < 0,05$). Зростання концентрації сироваткового гомоцистеїну супроводжується погіршенням окремих показників якості життя за даними опитувальників PedsQL™ (шкала загального благополуччя, багатofакторна шкала втомлюваності, модуль впливу на родину). **Висновки.** Вазовагальні синкопе у дитячому віці асоціюються з підвищеною концентрацією гомоцистеїну у сироватці крові. Поширеність гіпергомоцистеїнемії серед дітей із вазовагальними синкопе становить 46,4 %.

Ключові слова: вазовагальні синкопе; гомоцистеїн; діти

Вступ

Гомоцистеїн — це сірковмісна амінокислота, яка є продуктом метаболізму амінокислоти метіоніну, що надходить до організму з продуктами тваринного походження (м'ясом, молоком, яйцями тощо). Зростання концентрації гомоцистеїну у сироватці крові може бути пов'язане як із дефіцитом вітамінів B_6 , B_{12} , фолієвої кислоти [1], так і з генетичними дефектами ферментів, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну [2, 3]. Прийнято вважати, що метаболізм гомоцистеїну може бути расово та етнічно залежним [4].

Рівень гомоцистеїну варіює між особами чоловічої та жіночої статі різного віку з нормальним діапазоном від 5 до 15 мкмоль/л. Гіпергомоцистеїнемія — це патологічний стан, при якому концентрація гомоцистеїну в крові перевищує показник 15 мкмоль/л [5, 6]. Підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі збільшує ризик виникнення атеросклерозу, інсульту, інфаркту міокарда, хвороби Альцгеймера, порушення когнітивних функцій у літніх людей, вроджених вад розвитку плода та загальної смертності в цілому [7–9]. Крім того, все більше наукових спостережень доводять про-

канцерогенний ефект гіпергомоцистеїнемії [10]. Тестування на наявність гіпергомоцистеїнемії може бути корисним інструментом в оцінці харчового статусу людини [11].

Гомоцистеїн сироватки крові є чутливим маркером статусу вітамінів B_6 , B_{12} та фолієвої кислоти. Підвищення рівня гомоцистеїну відбувається ще задовго до того, як класичний дефіцит фолатів та вітамінів B_6 і B_{12} стане очевидним [12]. Упродовж останніх років з'являється все більше повідомлень щодо розвитку дефіциту вітаміну B_{12} серед пацієнтів із вазовагальними синкопе (ВВС) [13–16]. Саме тому логічно припустити, що і рівень гомоцистеїну в цих пацієнтів має відрізнятися від показників у здоровій популяції. У світовій науковій медичній літературі ми ідентифікували лише одне дослідження, присвячене вивченню концентрації гомоцистеїну у плазмі дітей із синдромом постуральної тахікардії, клінічні симптоми якого включають також і синкопе [17]. Однак жодних досліджень щодо вивчення гомоцистеїну у пацієнтів дитячого віку з ВВС ми не знайшли. Отже, метою цієї роботи було вивчення особливостей концентрації гомоцистеїну у сироватці крові дітей із ВВС.

Матеріали та методи

Основну групу становили 28 дітей віком 8–17 років із діагнозом ВВС. Для діагностики ВВС використовували діагностичні критерії Європейського товариства кардіологів (2018) [18]. Критерії включення: 1) не менше одного епізоду ВВС упродовж останнього місяця; 2) нормальна реакція на тест активного ортостазу [19]; 3) відсутність структурних захворювань серця та даних електрокардіографії, що свідчать про аритмогенний генез синкопе; 4) відсутність на електроенцефалографії ознак епілептиформної активності головного мозку; 5) відсутність будь-якої іншої очевидної етіології синкопе; 6) відсутність супутніх хронічних або гострих захворювань; 7) відсутність в анамнезі прийому будь-яких препаратів вітамінів B_6 , B_{12} та фолієвої кислоти впродовж останніх 6 місяців.

Для діагностики ВВС у дітей та їх диференціальної діагностики з епілепсією використовували Calgary Syncop Seizure Score і Modified Calgary Syncop Seizure Score [20]. Усі пацієнти мали типові симптоми рефлекторного синкопе (короткочасна втрата свідомості з пресинкопальним періодом, що розвивається після дії тригерного фактора та характеризується спонтанним одужанням), нормальні показники фізикального обстеження та електрокардіограми, а тому, згідно з керівництвом Європейського товариства кардіологів (2018), додаткового проведення тілт-тесту для встановлення діагнозу ВВС не потребували [18].

До групи порівняння були включені 23 практично здорові дитини аналогічного віку, які не мали скарг, анамнестичних даних та клінічних ознак, що свідчили б про наявність будь-якого хронічного захворювання. Демографічні та клініч-

ні показники обстежених груп пацієнтів подано у табл. 1.

Усі респонденти брали участь у дослідженні лише після підписання інформованої згоди дітьми та їх батьками. У роботі дотримано етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає її об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000; 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

Після підписання інформованої згоди усім пацієнтам було проведено забір венозної крові у кількості 5 мл. Визначення рівня вітамінів B_6 , B_{12} , фолієвої кислоти та гомоцистеїну у сироватці крові проводили за допомогою колориметричного методу імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind (США) у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Гіпергомоцистеїнемію діагностували при рівні гомоцистеїну в крові вище 15 мкмоль/л [5, 6]. Пацієнтів із клініко-лабораторними ознаками анемії було виключено з дослідження. Забір крові проводився з вересня 2018 р. по лютий 2020 р., за винятком літніх місяців, з метою нівелювання впливу сезонного чинника на рівні вітамінів B_6 , B_{12} , фолієвої кислоти, а отже, і гомоцистеїну (фізіологічно обумовлене підвищення споживання населенням фруктів, овочів та зелених у умовах клімату України).

Для оцінки взаємозв'язків між рівнем гомоцистеїну та основними показниками електричної активності серця всім пацієнтам проводили добове моніторування електричної активності серця з використанням системи 3-канального моніторування за Холтером (SDM3, Україна). Аналіз атривентрикулярного проведення (мода та середнє значення інтервалу P-Q) і тривалості електричної систоли (мода та середнє значення інтервалу Q-T) здійснювали за допомогою комп'ютерної програми після мануального видалення всіх артефактів.

Для оцінки якості життя використовували українські версії опитувальників PedsQL™ (шкала загально-го благополуччя, багатофакторна шкала втомлюваності, 2.0 модуль впливу на родину) [21]. Зазначені анкети використовували винятково з дозволу професора J.W. Varni та після заповнення договору користувача (МАРІ Research Institute, Ліон, Франція). Чим вищий був отриманий показник, тим кращою вважали якість життя.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичного пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань представлені як середнє арифметичне (M) ± середнє квадратичне відхилення (m). Порівняння між групою ВВС та контрольною групою проводили за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Зіставлення частотних характеристик якісних показників здійснювалося з вико-

ристанням критерію χ^2 . Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводився кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Значимість відмінностей брали за вірогідну при $p < 0,05$.

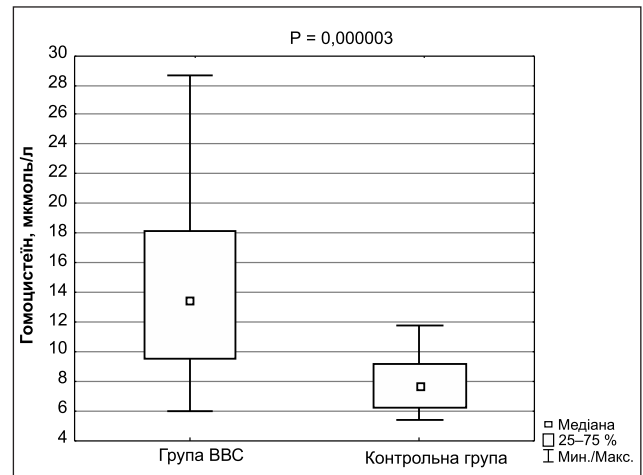
Результати

Діти двох груп були порівняними за результатами демографічних і клінічних показників, про що свідчать дані табл. 1. Це дозволило нівелювати вплив статі, віку, дефіциту та надмірної маси тіла, ожиріння, підвищеного артеріального тиску чи анемії на рівні гомоцистеїну у сироватці крові обстежених.

У групі дітей із ВВС реєструвалися знижені показники вітамінів B_6 та B_{12} при незміненому рівні фолієвої кислоти порівняно зі здоровими респондентами (табл. 1). Як і очікувалося, рівень гомоцистеїну у групі ВВС становив $13,86 \pm 0,97$ мкмоль/л та був вірогідно вищим проти контрольної групи — $7,81 \pm 0,36$ мкмоль/л, $p = 0,000003$ (рис. 1). Результати дескриптивного аналізу концентрації гомоцистеїну у сироватці крові обстежених наведені у табл. 2.

Порівняння частотних характеристик гіпергомоцистеїнемії здійснювали з використанням критерію χ^2 . Отже, поширеність гіпергомоцистеїнемії серед

дітей із ВВС становила 46,4 %, тоді як у контрольній групі жодний випадок не реєструвався ($\chi^2 = 14,33$; $p = 0,0002$). Коефіцієнти кореляції Спірмена між рівнем гомоцистеїну сироватки крові та основними клініко-лабораторними показниками ВВС подано у табл. 3.



Таблиця 1. Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів

Показник	Група ВВС (n = 28)	Контрольна група (n = 23)	P
Вік, роки	14,30 ± 0,44	12,70 ± 0,49	0,055381
Хлопці/дівчата, n	13/15	8/15	0,400400
Вік на момент першого синкопе, роки	13,04 ± 0,59		
Кількість епізодів синкопе за життя, n	4,04 ± 1,07		
Calgary Syncope Seizure Score, бали	1,32 ± 0,44		
Modified Calgary Syncope Seizure Score, бали	-2,79 ± 0,39		
ІМТ, кг/м ²	20,26 ± 0,73	18,80 ± 0,54	0,435438
ЧСС у положенні лежачи, уд/хв	71,29 ± 1,32	72,50 ± 1,22	0,618849
ЧСС у положенні стоячи, уд/хв	79,60 ± 1,69	78,75 ± 1,16	0,807457
САТ у положенні лежачи, мм рт.ст.	108,57 ± 1,64	106,67 ± 1,11	0,342164
САТ у положенні стоячи, мм рт.ст.	116,00 ± 1,92	112,9 ± 1,20	0,088016
ДАТ у положенні лежачи, мм рт.ст.	68,21 ± 1,79	65,83 ± 1,30	0,323282
ДАТ у положенні стоячи, мм рт.ст.	70,50 ± 1,52	68,33 ± 1,34	0,369986
Гемоглобін, г/л	140,77 ± 3,15	135,20 ± 2,50	0,277653
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,85 ± 1,14	4,58 ± 0,14	0,153271
Вітамін B ₆ , мкг/л	10,67 ± 0,97	16,11 ± 1,15	0,000467*
Вітамін B ₁₂ , пкг/мл	310,52 ± 19,64	447,28 ± 22,70	0,000005*
Фолієва кислота, нг/мл	3,82 ± 0,87	4,71 ± 0,36	0,083259

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна — Уїтні, окрім показника «хлопці/дівчата», для якого застосовувався критерій χ^2 ; * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Обговорення

Гомоцистеїн може бути реметильований до метіоніну лише 5-метилтетрагідрофолатним за умови нормальних показників фолієвої кислоти, вітамінів B₁₂, B₆. Метіонін бере участь у низці реакцій метилювання мозку, включаючи ДНК, РНК, фосфоліпіди та синтез нейротрансмітерів, таких як серотонін, норадреналін та дофамін. Високі концентрації гомоцистеїну внаслідок зменшеного реметильовання до метіоніну мають пряму токсичну дію не тільки на судинні ендотеліальні клітини, але й на нейрональні клітини, а отже, й обґрунтовують розвиток автономної дисфункції, що є ключовою у генезі симптомів ВВС [22, 23].

За результатами проведеного нами дослідження було виявлено, що у пацієнтів із ВВС порівняно зі здоровими дітьми відзначається підвищена концентрація гомоцистеїну в сироватці крові. Очевидно,

такі зміни обумовлені зниженням показників вітамінів B₁₂ та B₆ в цій групі пацієнтів. Проте не виключені й інші механізми розвитку гіпергомоцистеїнемії при ВВС. Беручи до уваги те, що нами не знайдено жодних наукових повідомлень з вивчення рівнів гомоцистеїну у дітей із ВВС, ми не можемо порівняти отримані результати з іншими дослідженнями. Однак в одному дослідженні у групі дітей із синдромом постуральної тахікардії, клінічні симптоми якого включають синкопе, було виявлено підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові [17].

Поширеність гіпергомоцистеїнемії у дітей із ВВС становила 46,4 % і зовсім не реєструвалася серед здорових дітей. Для того, щоб мінімізувати вплив статі, віку, дефіциту та надмірої маси тіла, ожиріння, підвищеного артеріального тиску чи анемії на отримані показники гомоцистеїну [1, 17, 24, 25], діти основної

Таблиця 2. Дескриптивна статистика сироваткового гомоцистеїну у групі ВВС та контрольній групі

Статистичний показник	Гомоцистеїн, мкмоль/л	
	Група ВВС (n = 28)	Контрольна група (n = 23)
Медіана	13,44	7,70
Мінімум	5,55	5,36
Максимум	28,65	11,80
25-й перцентиль	9,57	6,25
75-й перцентиль	18,15	9,14

Таблиця 3. Кореляційний аналіз між рівнем гомоцистеїну та основними клініко-лабораторними показниками ВВС

Показник	R	P
Вік	0,482034	0,009390
Маса тіла	0,411120	0,029751
Мода інтервалу P-Q	0,401097	0,034397
Середнє значення інтервалу P-Q	0,545305	0,002691
Мода інтервалу Q-T	0,476713	0,010324
Вітамін B ₆ сироватки крові	-0,887247	0,011294
PedsQL™ шкала загального благополуччя (звіт пацієнта) — загальне здоров'я	-0,398985	0,035447
PedsQL™ шкала загального благополуччя (звіт батьків) — загальне здоров'я	-0,421393	0,025529
PedsQL™ багатофакторна шкала втомлюваності (звіт батьків) — загальна втомлюваність	-0,455608	0,014832
PedsQL™ багатофакторна шкала втомлюваності (звіт батьків) — розумова втомлюваність	-0,478575	0,009989
PedsQL™ багатофакторна шкала втомлюваності (звіт батьків) — загальний рахунок	-0,409976	0,030254
PedsQL™ 2.0 модуль впливу на родину (звіт батьків) — фізичне функціонування батьків	-0,441944	0,018541
PedsQL™ 2.0 модуль впливу на родину (звіт батьків) — розумове функціонування батьків	-0,421948	0,025315

Примітка: для кореляційного аналізу використовували коефіцієнти рангової кореляції Спірмена.

та контрольної груп були порівнянні за даними параметрами.

Нами була виявлена низка кореляційних взаємозв'язків між сироватковою концентрацією гомоцистеїну та деякими клініко-лабораторними показниками у групі ВВС. Зростання показника гомоцистеїну асоціюється зі збільшенням моди та середнього значення інтервалу P-Q, а також моди інтервалу Q-T. На сьогодні доведено, що подовження інтервалів P-Q та Q-T є одним із проявів автономної дисфункції у дітей та підлітків [26, 27]. Окрім того, рівень гомоцистеїну корелював із рівнем вітаміну B₆ сироватки крові та безпосередньо не залежав від показників фолієвої кислоти і вітаміну B₁₂. Знахідкою, що викликала інтерес дослідників, було і те, що підвищена концентрація гомоцистеїну у сироватці крові асоціювалася зі зниженням окремих параметрів якості життя за даними опитувальників PedsQL™ (шкала загального благополуччя, багатофакторна шкала втомлюваності, 2.0 модуль впливу на родину).

Отже, результати цього дослідження підтверджують важливість визначення концентрації сироваткового гомоцистеїну всім дітям із як мінімум одним епізодом ВВС. Подальші дослідження в цій галузі педіатрії дозволять краще розуміти роль гомоцистеїну у патогенезі ВВС та сприятимуть розробленню лікувально-профілактичних заходів щодо боротьби з гіпергомоцистеїмією та її ускладненнями.

Висновки

ВВС у дитячому віці асоціюються з підвищеною концентрацією гомоцистеїну у сироватці крові. Поширеність гіпергомоцистеїнемії серед дітей із ВВС становить 46,4 %.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилося винятково з ініціативи авторів та не було фінансоване жодною організацією чи грантом.

Інформація про внесок авторів у підготовку статті:

Ковальчук Т.А. — збір, обробка й аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Боярчук О.Р. — концепція та дизайн дослідження.

Список літератури

1. Shevchuk S.V., Postovitenko K.P., Iliuk I.A. et al. The relationship between homocysteine level and vitamins B₁₂, B₉ and B₆ status in patients with chronic kidney disease. *Wiad. Lek.* 2019. 72(4). P. 532-538.
2. Al-Sadeq D.W., Nasrallah G.K. The Spectrum of Mutations of Homocystinuria in the MENA Region. *Genes (Basel)*. 2020. 11(3). E330. doi: 10.3390/genes11030330.
3. Coppedè F., Stoccoro A., Tannorella P., Migliore L. Plasma Homocysteine and Polymorphisms of Genes Involved in Folate Metabo-

lism Correlate with DNMT1 Gene Methylation Levels. *Metabolites*. 2019. 9(12). E298. doi: 10.3390/metabo9120298.

4. Weber Hoss G.R., Sperb-Ludwig F., Schwartz I.V.D., Blom H.J. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020. 30. E1214. doi: 10.1002/mgg3.1214.
5. Veeranki S., Gandhapudi S.K., Tyagi S.C. Interactions of hyperhomocysteinemia and T cell immunity in causation of hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017. 95(3). P. 239-246.
6. Morris A.A., Kožich V., Santra S. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017. 40(1). P. 49-74.
7. Chen S., Honda T., Ohara T. et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. 0. P. 1-7. doi: 10.1136/jnnp-2019-322366.
8. Zhang T., Jiang Y., Zhang S. et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020. 99(12). E19467. doi: 10.1097/MD.00000000000019467.
9. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A. The role of homocysteine in the development of ischemic stroke in young adults (review of the literature and own observation). *International Neurological Journal*. 2013. 7(61). P. 19-30.
10. Gohlke J.H., Lloyd S.M., Basu S. et al. Methionine-Homocysteine Pathway in African-American Prostate Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019. 3(2). P. 19. doi: 10.1093/jncics/pkz019.
11. Oussalah A., Levy J., Berthezène C. et al. Health outcomes associated with vegetarian diets: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clin. Nutr.* 2020. doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.037.
12. Fakhzadeh H., Ghotbi S., Pourebrahim R. et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin b12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003–2004): a cross-sectional population based study. *BMC Public Health*. 2006. 6(29). https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-29.
13. Ghaznain M., Donnelly T.M., Halpenny L. 019 Tilt Table Test Outcome in the Diagnosis and Prevalence of Syncope in Patients with Vitamin D and Vitamin B12 Deficiency. *Age and Ageing*. 2017. 46(3). P. 13-59.
14. Pektas A., Koken R., Koca H.B. Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2018. 27. P. 176-181.
15. Ganjehei L., Massumi A., Razavi M., Wilson J.M. Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Texas Heart Institute Journal*. 2012. 39(5). P. 722-723.
16. Acar Arslan E., Arslan E., Serin M., Turan O. P2–2736: Vitamin B₁₂ deficiency and neurologic findings: Retrospective analysis of 124 patients *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015. 19(1). S95.
17. Li Y., He B., Li H. et al. Plasma Homocysteine Level in Children with Postural Tachycardia Syndrome. *Front Pediatr*. 2018. 6. P. 375. doi: 10.3389/fped.2018.00375.
18. Brignole M., Moya A., Lange F.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018. 39(21). P. 1883-1948.
19. Tanaka H., Fujita Y., Takenaka Y. et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr. Int*. 2009. 51. P. 169-179.
20. Zou R., Wang S., Zhu L. et al. Calgary score and modified Calgary score in the differential diagnosis between neurally medi-

ated syncope and epilepsy in children. *Neurol. Sci.* 2017. 38(1). P. 143-149.

21. *Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL. Mapi Research Trust. Version 13. 2013. 2013. 115 P.*

22. Mendes R.H., Mostarda C., Candido G.O. et al. Moderate hyperhomocysteinemia provokes dysfunction of cardiovascular autonomic system and liver oxidative stress in rats. *Autonomic Neuroscience.* 2014. 180. P. 43-47.

23. Gariballa S. Testing homocysteine-induced neurotransmitter deficiency, and depression of mood hypothesis in clinical practice. *Age and Ageing.* 2011. 40. P. 702-705. doi: 10.1093/ageing/afr086.

24. Jagadish Kumar K., Saldanha K., Sushma K. et al. A prospective study of homocysteine and its relation to body mass index and lipid profile in school children. *Indian Pediatr.* 2017. 54. P. 935-937. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1185-0>.

25. Wu H., Wang B., Ban Q. et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. *BMJ Open.* 2018. 8. E021103. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021103.

26. Lee D.H., Lee K.M., Yoon J.M. et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in adolescents with neurocardiogenic syncope. *Korean J. Pediatr.* 2016. 59(11). P. 451-455. doi: 10.3345/kjp.2016.59.11.451.

27. Meki B., Zübeyde F.D., Fikri D. et al. The Turkish Journal of Pediatrics. 2019. 61(1). P. 85-91. doi: 10.24953/turkped.2019.01.013.

Отримано/Received 27.01.2020

Рецензовано/Revised 09.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2020 ■

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины, г. Тернополь, Украина

Особенности концентрации гомоцистеина в сыворотке крови детей с вазовагальными синкопе

Резюме. Актуальность. В последние годы появляется все больше сообщений о развитии дефицита витамина В₁₂ среди пациентов с вазовагальными обмороками, следовательно, уровень гомоцистеина у этих пациентов тоже может отличаться от показателей в здоровой популяции. **Цель:** изучить особенности концентрации гомоцистеина в сыворотке крови детей с вазовагальными обмороками. **Материалы и методы.** Основную группу составили 28 детей в возрасте 8–17 лет с диагнозом вазовагального обморока, контрольную — 23 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, не имевших признаков хронических заболеваний. Уровни витаминов В₆, В₁₂, фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови определяли с помощью колориметрического метода иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Monobind. Гипергомоцистеинемия диагностировали при уровне гомоцистеина в крови выше 15 мкмоль/л. **Результаты.** У детей с вазовагальными обмороками были обнаружены сниженные показатели витаминов В₆ и В₁₂ при неизменном уровне фолиевой кислоты по сравнению со здоровыми ре-

спондентами. В группе вазовагальных обмороков регистрировался повышенный уровень гомоцистеина по сравнению с контролем (13,86 ± 0,97; 7,81 ± 0,36 мкмоль/л; p = 0,000003). Распространенность гипергомоцистеинемии среди детей с вазовагальными синкопе составила 46,4 %, тогда как в контрольной группе не регистрировалась (χ² = 14,33; p = 0,0002). Показатель гомоцистеина коррелирует с модой и средним значением интервала P-Q, модой интервала Q-T, витамином В₆ (p < 0,05). Увеличение концентрации сывороточного гомоцистеина сопровождается ухудшением отдельных показателей качества жизни по данным опросников PedsQL™ (шкала общего благополучия, многофакторная шкала усталости, модуль влияния на семью). **Выводы.** Вазовагальные синкопе в детском возрасте ассоциируются с повышенной концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови. Распространенность гипергомоцистеинемии среди детей с вазовагальным синкопе составляет 46,4 %.

Ключевые слова: вазовагальные обмороки; гомоцистеин; дети

T.A. Kovalchuk, O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

The features of serum homocysteine concentration in children with vasovagal syncope

Abstract. Background. In recent years, there have been increasing reports of vitamin В₁₂ deficiency in patients with vasovagal syncope. Therefore, homocysteine levels in these patients may also differ from those in the healthy population. The purpose of the research was to study the peculiarities of serum homocysteine concentration in children with vasovagal syncope. **Materials and methods.** The main group consisted of 28 children aged 8–17 years with a diagnosis of vasovagal syncope. The control group included 23 apparently healthy children of the same age who had no signs of chronic diseases. The determination of vitamin В₆, В₁₂, folic acid, and homocysteine in the blood serum was performed by means of a colorimetric enzyme-linked immunosorbent assay using the Monobind test system. Hyperhomocysteinemia was diagnosed at the level of serum homocysteine above 15 μmol/l. **Results.** There were decreased serum levels of vitamins В₆ and В₁₂ with unchanged folic acid levels in

children with vasovagal syncope compared to healthy respondents. In the vasovagal syncope group, an increased level of homocysteine was observed compared to the controls (13.86 ± 0.97 μmol/l; 7.81 ± 0.36 μmol/l; p = 0.000003). The prevalence of hyperhomocysteinemia among children with vasovagal syncope was 46.4 %, whereas in the control group it was not recorded at all (χ² = 14.33; p = 0.0002). Homocysteine correlates with P-Q interval (moda and mean), Q-T interval (moda), vitamin В₆ (p < 0.05). An increase in serum homocysteine concentration is accompanied by deterioration of some quality of life indicators according to the PedsQL™ (general well-being scale, multifactorial fatigue scale, family impact module). **Conclusions.** Vasovagal syncope in childhood is associated with increased serum homocysteine. The prevalence of hyperhomocysteinemia among children with vasovagal syncope is 46.4 %.

Keywords: vasovagal syncope; homocysteine; children

УДК 616.832-004.2-07:616.155.321-07

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209246

Бойчук М.О., Негрич Т.І., Білий Р.О

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Прогностичне значення дослідження експонування глікозильних детермінант на молекулах IgG у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від проведеної медикаментозної терапії

Резюме. Актуальність. Вагоме значення в автоімунних процесах при розсіяному склерозі має визначення антитіл до власних антигенів організму. Функції імуноглобулінів (Ig) визначаються складом біомолекул гліканових залишків, приєднаних до N-глікозилуючого домену в кристалізуючому фрагменті (Fc-ділянці) тяжких ланцюгів Ig. Вважають, що зміни в структурі гліканів здатні впливати на функціонування Ig. Так, наявність або відсутність певних залишків вуглеводів у складі антитіл пов'язана з їх про- або протизапальними властивостями. В свою чергу, це модифікує перебіг запальних реакцій при автоімунних захворюваннях і може визначати активність розсіяного склерозу. Тому дослідження структурних змін Ig сироватки крові хворих на розсіяний склероз має важливе клінічне значення. **Матеріали та методи.** Було проведено дослідження сироваток 6 когорт хворих на розсіяний склероз залежно від групи препарату хворобомодифікуючої терапії, яку пацієнти приймають, а саме: 17 пацієнтів до моменту забору крові для вказаних досліджень ніколи не отримували жодної терапії; 15 хворих на розсіяний склероз, які отримували хворобомодифікуючу терапію препаратами з групи інтерферонів β -1b; 12 осіб після пульс-терапії метилпреднізолоном дозою 1000 мг упродовж 5–7 днів; 12 хворих на розсіяний склероз різної статі та віку, які отримували терапію препаратами з групи моноклональних антитіл, а саме окрелізумаб у дозі 600 мг внутрішньовенно, частотою 1 раз на 6 місяців; 9 осіб — на препараті глатирамеру ацетат дозою 40 мг тричі на тиждень; 10 хворих на розсіяний склероз, які отримували лікування препаратом терифлуномід у дозі 14 мг при прийомі 1 раз на добу; а також 23 практично здорові особи. **Результати.** У результаті проведених досліджень виявлено, що різні види терапії впливають на зміну глікозильних детермінант імуноглобулінів. **Висновки.** Гліканові маркери можна використовувати як високочутливі й специфічні біомаркери для діагностики розсіяного склерозу та прогнозування його перебігу.

Ключові слова: розсіяний склероз; IgG; глікозилювання

Вступ

Імуноглобуліни (Ig) G — основний клас поліклональних антитіл різної специфічності сироватки. Антитіла класу IgG продукуються у відповідь на проникнення в організм більшості бактерій та вірусів і здатні агрегувати й пов'язувати невеликі розчинні білки, такі як бактеріальні токсини. Вони беруть участь у формуванні активного імунітету й імунологічної пам'яті [1].

Імуноглобуліни класу G при імунній відповіді з'являються в сироватці услід за IgM. Вони мають здатність активно зв'язуватися своєю Fc-ділянкою з компонентом комплементу C1q і рецепторами фагоцитів. Більшість біологічних видів мають декілька підкласів IgG. IgG синтезуються зрілими B-лімфоцитами у результаті специфічної адаптивної імунної відповіді, з'являються у крові через 14–16 днів з моменту

антигенної стимуляції і досягають максимуму на 21–24-й день.

Молекула імуноглобуліну G містить два сайти глікозилювання у константній ділянці (можливе існування додаткових сайтів глікозилювання у варіабельних ділянках), а саме: 2 комплексні N-глікани, приєднані до залишків аспарагіну (Asn) 297 в Fc-частині молекули.

IgM — це клас імуноглобулінів, які є пентамерами (складаються з п'яти субодиниць) гомологічних IgG і об'єднаних з'єднуючим ланцюгом (J-ланцюгом). На частку IgM припадає близько 10 % загальної кількості імуноглобулінів сироватки крові. Імуноглобуліни цього класу синтезуються у відповідь на більшість антигенів на ранніх стадіях імунної відповіді (протягом тижня), тобто це антитіла первинної імунної відповіді. Надалі відбувається перемикання на синтез IgG (або антитіл іншого класу), які є більш специфічними й краще проникають в тканини через високу афінність і менший розмір.

Людський імуноглобулін G містить глікани, що є в основному глікозильованими біантенними олігосахаридними ланцюгами, приєднаними до кожного з Asn297 C_H2 домену молекули. Сам N-глікан складається з корового гептасахариду (GlcNAc2-Man3-GlcNAc2) та термінальної частини [2]. Глікозилювання розпочинається в ендоплазматичному ретикулумі клітин, проте складний процесинг гліканового компонента відбувається в основному в апараті Гольджі. Різноманітні модифікації, що полягають у приєднанні фукози, галактози та сіалових кислот до корового гептасахариду, можуть призвести до утворення загалом 32 унікальних олігосахаридних ланцюгів [3]. До того ж асиметричне приєднання олігосахаридів до кожного C_H2 домену створює понад 400 глікоформ.

Тип N-глікану в положенні Asp297 має величезний вплив на про- та протизапальні властивості молекули імуноглобуліну (іншими словами, одне й те ж антитіло, що розпізнало певний антиген, може виявляти як про-, так і протизапальні властивості залежно від наявного типу N-глікану). Пояснюється такий значний вплив тим фактом, що два N-глікани розміщені на протилежних поліпептидних ланцюгах і спрямовані один до одного (рис. 1Б). Термінальна частина може містити або не містити залишки сіалової кислоти, які просторово спрямовані один до одного (рис. 1В). Оскільки сіалова кислота заряджена негативно, а два однойменно заряджені іони взаємно відштовхуються, то наявність сіалованих гліканів призводить до відштовхування поліпептидних ланцюгів [4]. Така зміна конформації молекули імуноглобуліну змінює його спорідненість до різних рецепторів імуноглобулінів [5–7]. Загалом наявність сіалованих форм призводить до вищої афінності до протизапальних рецепторів, а десіалованих — до прозапальних рецепторів [8, 9].

Наявність сіалових кислот призводить до зміни конформації молекули IgG та змінює її спорідненість до FcγR-рецепторів імуноглобулінів, виявляючи протизапальний вплив сіалованих форм імуноглобулінів. 30 % імуноглобулінів сироватки також містять N-глікан на

варіабельній антиген-зв'язувальній ділянці (домени L_C та H_C). Склад даних олігосахаридів зміщений в сторону більш галактозильованих і сіалованих форм порівняно з Fc-фрагментом [10]. Функції вказаних олігосахаридів до кінця не з'ясовані, проте дослідження моноклональних антитіл свідчать, що вони можуть справляти як позитивний, нейтральний, так і негативний вплив на зв'язування антигенів [10].

Зважаючи на величезну кількість глікоформ та їх нерівномірний розподіл, а також на той факт, що молекули антитіл є гетерогенними (субтипи IgG1–IgG4), дослідження окремих форм часто вимагає складних технічних підходів і не дає чітких відповідей щодо характеру змін глікозилювання при певній патології та можливості його використання з діагностичною чи терапевтичною метою [11–13]. До того ж глікозилювання імуноглобулінів не є стабільним, але може змінюватися після мікробних інфекцій на фоні аутоімунного захворювання, вагітності та старіння [14–17]. А оскільки клітини імунної системи розпізнають просторові конформації молекул, багатьма дослідниками, зокрема Львівської лектинологічної школи [8–10], було запропоновано використовувати розроблений лектин-імуноферментний аналіз для оцінки нативної структури гліканів молекул IgG за їх зв'язуванням з відповідними лектинами. Зазвичай в такому аналізі використовують лектини з *Aleuria Aurentia* (AAL), *Lens Culinaris* (LCA), *Sambucus Nigra* (SNA), що розпізнають залишки фукози, фукозильованого триманозного кору N-гліканів та α2,6-сіалової кислоти відповідно (рис. 2). У даній роботі нами також було використано *Polyporus Squamosus* Lectin (PSqL), що специфічно розпізнає α2,6-сіалову кислоту, приєднану до галактози на N-гліканах (Neu5Ac-α2,6-Gal-β1,4-GlcNAc) [21].

Одним із механізмів, що спричиняють запальні аутоімунні захворювання, опосередковані імуноглобулінами G, є порушення усунення клітинних решток, яке призводить до розпаду останніх, утворення модифікованих клітинних компонентів, що провокують утворення антитіл до власних компонентів — аутоантитіл та ініціюють аутоімунну реакцію [21]. В-клітини виявляють свою прозапальну дію шляхом утворення патогенних аутоантитіл класу G (аАТ). При системному червоному вовчаку (СЧВ) аАТ взаємодіють із двоспиральною ДНК та ДНК-РНК-асоційованими білками, при ревматоїдному артриті (РА) патогенні аАТ розпізнають цитрулінові епітопи [22]. При розсіяному склерозі (РС) аАТ атакують компоненти нервової системи — нервові шляхи вкриті мієліновою оболонкою [23].

Зважаючи на важливу роль, яку патогенні антитіла відіграють у розвитку РС, можливість потенційно змінювати глікозилювання мала б великий терапевтичний потенціал, а за наявності характерних змін, притаманних цьому захворюванню, — діагностичний потенціал.

Мета: зважаючи на технічно нескладне визначення IgG венозної крові, а також на існуючі дані щодо кореляції глікозилювання із загостреннями хвороби, у цій роботі ми вирішили дослідити глікозилювання IgG венозної крові виявленням нативних глікоформ (оцінка

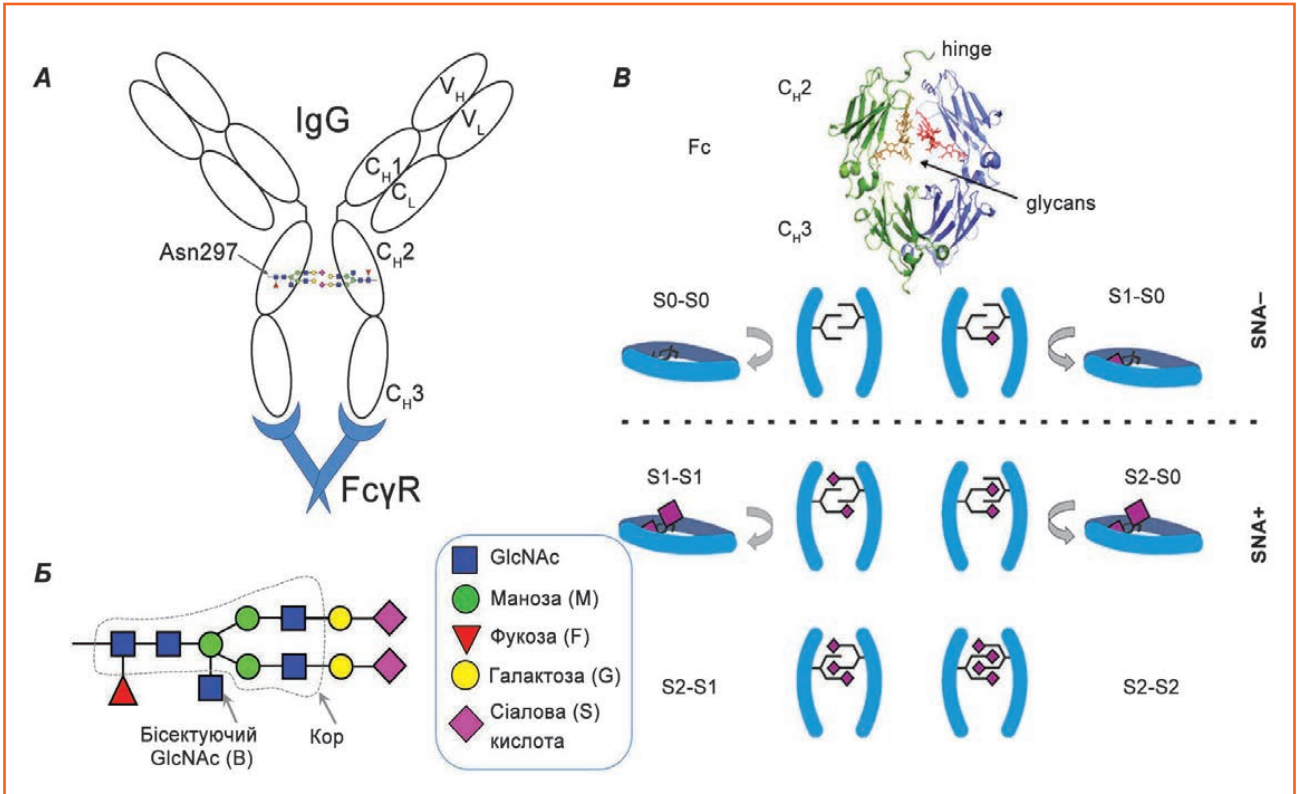


Рисунок 1. Вплив глікозилювання на властивості молекули IgG

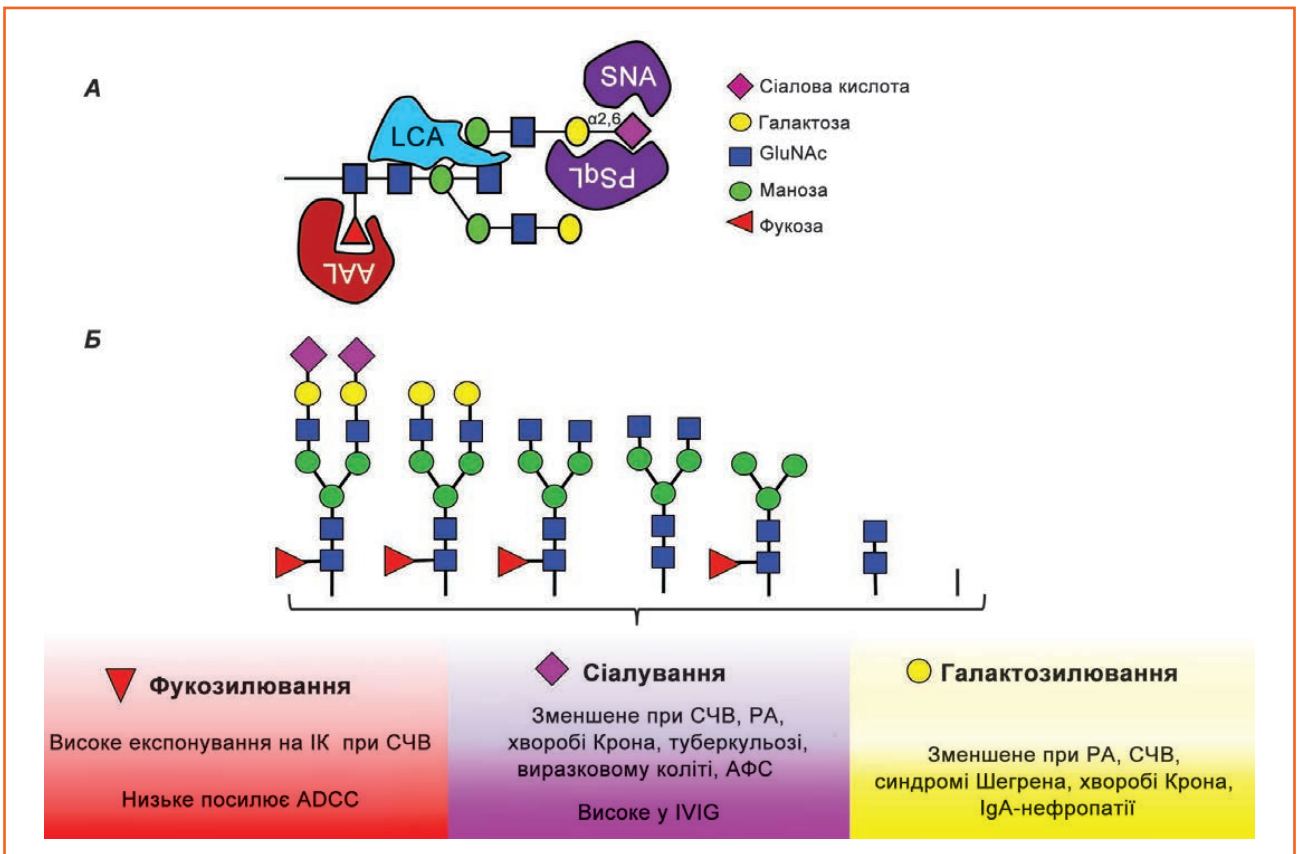


Рисунок 2. Різноманітність гліканів, приєднаних до молекули імуноглобуліну

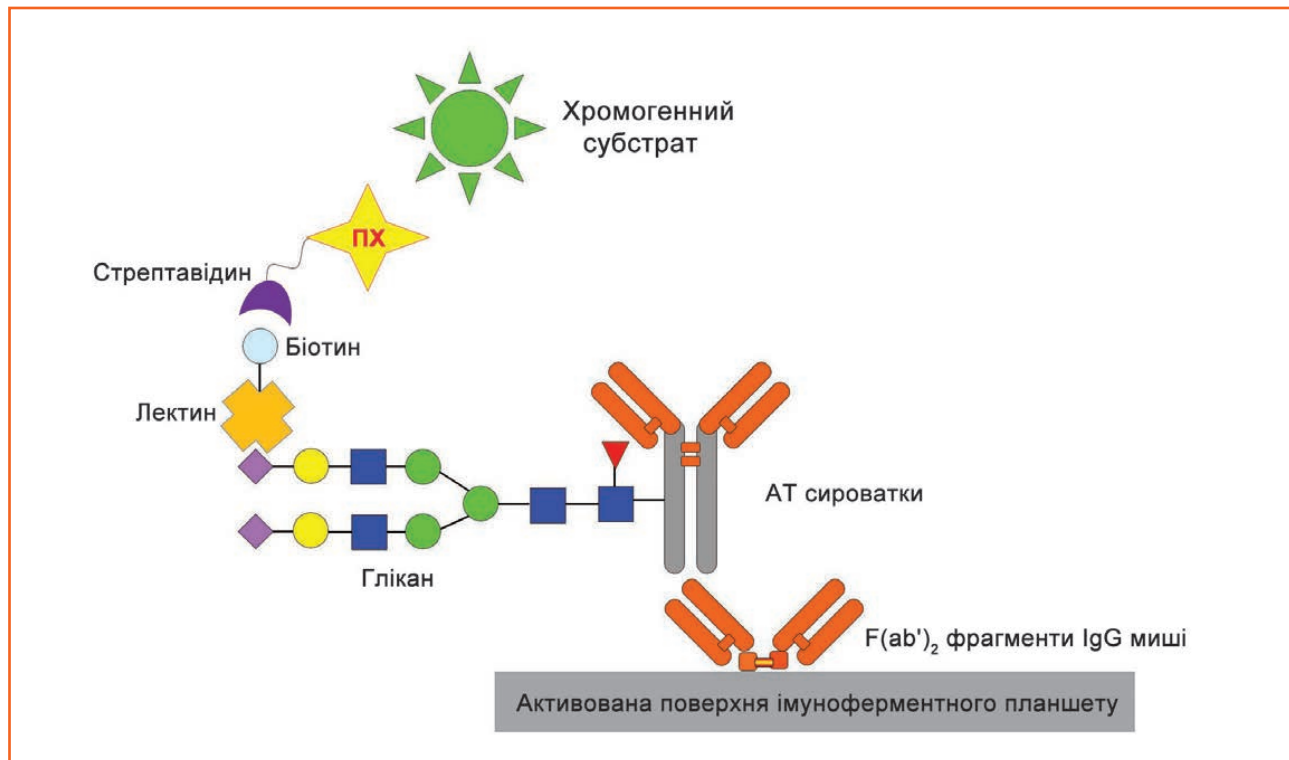


Рисунок 3. Схема імуноферментного аналізу для виявлення експонування гліканів на молекулах IgG сироватки крові

за розпізнаванням лектинами) як потенційних діагностичних чи терапевтичних маркерів захворювання.

Матеріали та методи

Основним завданням роботи було дослідити експонування глікозильних детермінант (глікоепітопів) на молекулах IgG сироватки крові людини. Для цього було використано метод лектин-імуноферментного аналізу відповідно до схеми на рис. 3.

Для дослідження глікоформ, що містять сіалову кислоту, було використано лектини SNA та PSqL.

Було проведено дослідження сироваток 75 пацієнтів, хворих на РС, яких розподілили на 6 когорт залежно від групи препарату хворобомодифікуючої терапії, яку пацієнти приймають. До моменту забору крові для вказаних досліджень 17 пацієнтів ніколи не отримували жодної терапії (пацієнти з уперше діагностованим РС); 15 хворих на РС, які отримували хворобомодифікуючу терапію препаратами з групи інтерферонів β -1b; 12 осіб після пульс-терапії метилпреднізолоном дозою 1000 мг упродовж 5–7 днів; 12 хворих на РС різної статі та віку, які отримували терапію препаратами з групи моноклональних антитіл, а саме окрелізумаб в дозі 600 мг внутрішньовенно, частотою 1 раз на 6 місяців; 9 осіб — на препараті глатирамеру ацетат дозою 40 мг тричі на тиждень; 10 хворих на РС, які отримували лікування препаратом терифлуномід у дозі 14 мг при прийомі один раз на добу; а також 23 практично здорові особи.

Серед обстежених хворих були 32 чоловіки та 43 жінки віком від 21 до 74 років.

У табл. 1 наведені дані щодо розподілу обстежених осіб з РС за віковими групами згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та статтю.

Як видно із табл. 1, більшість хворих ($68,00 \pm 5,39\%$) за віковою класифікацією ВООЗ були особами молодого віку, тобто належали до вікової групи 18–44 роки. Особи середнього віку (45–59 років) серед 75 обстежених пацієнтів із РС становили $29,33 \pm 5,26\%$ (22 особи), а похилого віку (60–74 роки) — лише $2,67 \pm 1,86\%$ (2 особи).

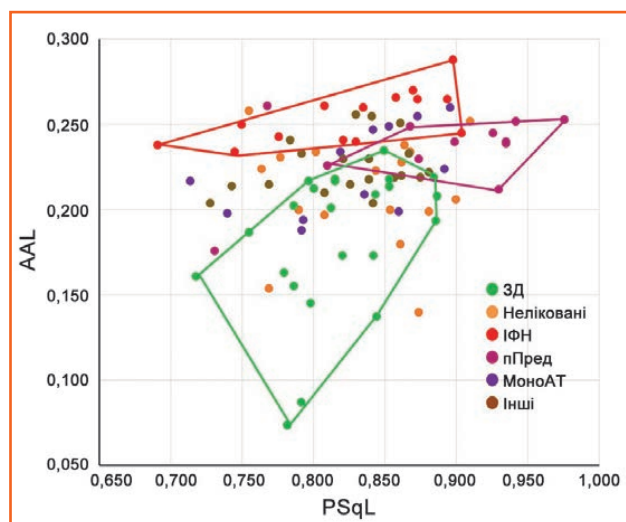


Рисунок 4. Дискримінація хворих на РС, які отримували різні види терапії, за зв'язуванням лектинів PSqL та AAL з IgG сироватки крові

Серед 75 обстежених хворих були 43 жінки ($57,33 \pm 5,71$ %) та 32 чоловіки ($42,61 \pm 5,71$ %). Як видно з табл. 1, порівняння розподілів обстежених чоловіків і жінок, хворих на РС, за віковими групами — особи молоді, середнього та похилого віку, не виявило вірогідних різниць між ними ($p > 0,05$). Як серед чоловіків, так і серед жінок переважали молоді особи віком 18–44 роки ($65,63 \pm 8,40$ % у чоловіків та $69,77 \pm 7,00$ % у жінок). Особи похилого віку становили незначну частину обстежених обох статей ($3,13 \pm 3,08$ % серед чоловіків і $2,33 \pm 2,30$ % серед жінок), серед усіх обстежених чоловіків був 1 хворий віком 61 рік та 1 хвора віком 61 рік.

У табл. 2 наведено дані щодо розподілу обстежених хворих на РС залежно від тривалості захворювання та статі. За тривалістю захворювання пацієнтів розподілили на такі чотири групи: до 1 року, від 1 до 5 років, від 5 до 10 років, 10 років і більше.

Аналіз інформації, наведеної у табл. 2, показав, що найбільшу питому частку хворих на РС ($46,67 \pm 5,76$ %) становили особи, які хворіли 10 років і більше (35 пацієнтів із 75), а найменшу — особи з тривалістю РС до одного року ($4,00 \pm 2,26$ %, 3 особи). Четверть обстежених ($25,33 \pm 5,02$ %) припадала на групу із тривалістю хвороби від 5 до 10 років (19 осіб) та ще біля чверті ($24,00 \pm 4,93$ %) — на групу із тривалістю хвороби від 1 до 5 років (18 осіб).

Розподіли обстежених чоловіків і жінок залежно від тривалості перебігу РС вірогідно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$). Найбільша кількість як чоловіків, так і жінок хворіли на РС 10 років і більше (відповідно $43,75 \pm 8,77$ % і $48,84 \pm 7,62$ %).

У табл. 3 наведені дані щодо розподілу осіб із досліджуваної групи за стадією РС — ремісія чи загострення.

Як видно з табл. 3, між розподілами обстежених чоловіків і жінок залежно від стадії РС вірогідної різниці не було зареєстровано ($p > 0,05$). У більшості хворих як чоловіків, так і жінок (відповідно $78,23 \pm 7,31$ % та $90,70 \pm 4,43$ %) спостерігалась стадія ремісії РС ($85,33 \pm 4,09$ %). Загострення РС визначалось у $14,67 \pm 4,09$ % (11 осіб) обстежених.

Результати та обговорення

Двовірний аналіз даних значень, де ординатою виступають значення рівня зв'язування PSqL, а абсцисою — AAL, дозволив візуально дискримінувати групи пацієнтів з терапією інтерфероном β -1b та метилпреднізолоном, а також групу здорових донорів (рис. 4).

Отже, не лише за допомогою глікозильних детермінант можна дискримінувати групи хворих на розсіяний склероз від здорових донорів, а й різні види терапії впливають на зміну глікозильних детермінант імунoglobulinів.

Таблиця 1. Розподіл хворих на РС за статтю й віковими групами

Вікові групи (роки)	Чоловіки		Жінки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Молоді (18–44)	21	$65,63 \pm 8,40$	30	$69,77 \pm 7,00$	51	$68,00 \pm 5,39$
Середній вік (45–59)	10	$31,25 \pm 8,19$	12	$27,91 \pm 6,84$	22	$29,33 \pm 5,26$
Похилий вік (60–74)	1	$3,13 \pm 3,08$	1	$2,33 \pm 2,30$	2	$2,67 \pm 1,86$
Усього	32	100,00	43	100,00	75	100,00

Таблиця 2. Розподіл хворих на РС залежно від тривалості захворювання та статі

Тривалість РС (у роках)	Чоловіки		Жінки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1	2	$6,25 \pm 4,28$	1	$2,33 \pm 2,30$	3	$4,00 \pm 2,26$
Від 1 до 5	6	$18,75 \pm 6,90$	12	$27,91 \pm 6,84$	18	$24,00 \pm 4,93$
Від 5 до 10	10	$31,25 \pm 8,19$	9	$20,93 \pm 6,20$	19	$25,33 \pm 5,02$
10 і більше	14	$43,75 \pm 8,77$	21	$48,84 \pm 7,62$	35	$46,67 \pm 5,76$
Усього	32	100,00	43	100,00	75	100,00

Таблиця 3. Розподіл хворих на РС за активністю патологічного процесу

Стадія РС	Чоловіки		Жінки		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Загострення	7	$21,87 \pm 7,31$	4	$9,30 \pm 4,43$	11	$14,67 \pm 4,09$
Ремісія	25	$78,23 \pm 7,31$	39	$90,70 \pm 4,43$	64	$85,33 \pm 4,09$
Усього	32	100,00	43	100,00	75	100,00

Висновки

Імуноферментний аналіз зв'язування лектину AAL показав зростання експонування залишків фукози, приєднаної до кору N-глікана, у всіх досліджуваних групах пацієнтів порівняно з групою здорових донорів. Рівень експонування гліканів на IgG нелікованих пацієнтів вірогідно відрізнявся від цих значень у групах з терапією інтерфероном β -1b.

Проведено аналіз глікозилювання IgG та виявлено зростання вмісту бісектуючих N-гліканів, притаманне імуноглобулінам при автоімунних процесах. Показано зростання рівня експонування фукозильних залишків на імуноглобулінах G у хворих на розсіяний склероз, але не у здорових донорів.

Гліканові маркери можна використовувати як високочутливі та специфічні біомаркери для діагностики РС та прогнозування його перебігу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Begum F. *Immunology*. 2014. 71-82.
2. Jefferis R., Lund J., Mizutani H. et al. A comparative study of the N-linked oligosaccharide structures of human IgG subclass proteins. *Biochem. J.* 1990. 268. 529-537. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2363690>.
3. Wormald M.R., Rudd P.M., Harvey D.J. et al. Variations in oligosaccharide-protein interactions in immunoglobulin G determine the site-specific glycosylation profiles and modulate the dynamic motion of the Fc oligosaccharides. *Biochemistry*. 1997. 36. 1370-1380. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063885>.
4. Stadlmann J., Pabst M., Altmann F. Analytical and Functional Aspects of Antibody Sialylation. *J. Clin. Immunol.* 2010. 30. 15-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-010-9409-2>.
5. Kaneko Y., Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 2006. 313. 670-673. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16888140.
6. Nimmerjahn F., Anthony R.M., Ravetch J.V. Agalactosylated IgG antibodies depend on cellular Fc receptors for in vivo activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. 104. 8433-8437. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17485663.
7. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Antibody-mediated modulation of immune responses. *Immunol. Rev.* 2010. 236. 265-275. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636822>.
8. Lux A., Nimmerjahn F. Impact of differential glycosylation on IgG activity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. 780. 113-124. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21842369.
9. Nimmerjahn F., Gordan S., Lux A. Fc γ R dependent mechanisms of cytotoxic, agonistic, and neutralizing antibody activities. *Trends Immunol.* 2015. 36. 325-336.
10. Jefferis R. Glycosylation as a strategy to improve antibody-based therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009. 8. 226-234. Available from: <http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/nrd2804>.
11. Wahl A., van den Akker E., Klaric L. et al. Genome-Wide Association Study on Immunoglobulin G Glycosylation Patterns. *Front. Immunol.* 2018. 9. 277. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535710>.
12. Lauc G., Vučković F., Bondt A. et al. Trace N-glycans including sulphated species may originate from various plasma glycoproteins and not necessarily IgG. *Nat. Commun.* 2018. 9. 2916. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-018-05173-w>.
13. Trbojević-Akmačić I., Vilaj M., Lauc G. High-throughput analysis of immunoglobulin G glycosylation. *Expert Rev. Proteomics*. 2016. 13. 523-534. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27043342>.
14. Dubé R., Rook G.A.W., Steele J. et al. Agalactosyl IgG in inflammation: Correlation with C-reactive protein. *Gut*. 1990. 31. 431-434.
15. Mehta A.S., Long R.E., Comunale M.A. et al. Increased Levels of Galactose-Deficient Anti-Gal Immunoglobulin G in the Sera of Hepatitis C Virus-Infected Individuals with Fibrosis and Cirrhosis. *J. Virol.* 2008. 82. 1259-1270. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.01600-07>.
16. Parekh R., Roitt I., Isenber D. et al. Age-Related Galactosylation of the N-Linked Oligosaccharides of Human Serum IgG. *J. Exp. Med.* 2015. 212. 457-467. Available from: www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20142182.
17. Van de Geijn F.E., Wuhler M., Selman M.H.J. et al. Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: Results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2009. 11. R193.
18. Biermann M.H.C., Griffante G., Podolska M.J. et al. Sweet but dangerous — the role of immunoglobulin G glycosylation in autoimmunity and inflammation. *Lupus*. 2016. 25. 934-942. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316640368>.
19. Магорівська І.Б., Томін А.М., Думич Т.І. и др. Спосіб оцінки параметрів молекул імуноглобуліну класу IgG у зразках сироватки крові. UA, UA: Патент України на корисну модель 95297. 2014. 1-6.
20. Tateno H., Winter H.C., Goldstein I.J. Cloning, expression in *Escherichia coli* and characterization of the recombinant Neu5A α Gal β 1,4GlcNAc-specific high-affinity lectin and its mutants from the mushroom *Polyporus squamosus*. *Biochem. J.* 2004. 382. 667-675.
21. Baumann I., Kolowos W., Voll R.E. et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002. 46. 191-201. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11817590.
22. Scherer H.U., van der Woude D., Ioan-Facsinay A. et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2010. 62. 1620-1629. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178128>.
23. Blauth K., Owens G.P., Bennett J.L. The Ins and Outs of B Cells in Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 2015. 6. 1-7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00565/abstract>.

Отримано/Received 18.01.2020

Рецензовано/Revised 01.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020

Бойчук М.О., Негрич Т.И., Белый Р.А

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Прогностическое значение исследования экспонирования гликозильных детерминант на молекулах IgG в сыворотке крови больных рассеянным склерозом в зависимости от проводимой медикаментозной терапии

Резюме. Актуальность. Большое значение в аутоиммунных процессах при рассеянном склерозе имеет определение антител к собственным антигенам организма. Функции иммуноглобулинов (Ig) определяются составом биомолекул гликановых остатков, присоединенных к N-гликозилирующему домену в кристаллизирующем фрагменте (Fc-области) тяжелых цепей Ig. Считают, что изменения в структуре гликанов способны влиять на функционирование Ig. Так, наличие или отсутствие определенных остатков углеводов в составе антител связано с их про- или противовоспалительными свойствами. В свою очередь, это модифицирует протекание воспалительных реакций при аутоиммунных заболеваниях и может определять активность рассеянного склероза. Поэтому исследования структурных изменений Ig сыворотки крови больных рассеянным склерозом имеет важное клиническое значение. **Материалы и методы.** Было проведено исследование сывороток 6 когорт больных рассеянным склерозом в зависимости от группы препарата болезнемодифицирующей терапии, которую пациенты принимают, а именно: 17 пациентов до момента забора крови для указанных исследований

никогда не получали никакой терапии; 15 больных рассеянным склерозом, получавших болезнемодифицирующую терапию препаратами из группы интерферонов β -1b; 12 человек после пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 5–7 дней; 12 больных рассеянным склерозом разного пола и возраста, получавших терапию препаратами из группы моноклональных антител, а именно окрелизумаб в дозе 600 мг, частотой 1 раз в 6 месяцев; 9 человек — на препарате глатирамера ацетат дозой 40 мг трижды в неделю; 10 больных рассеянным склерозом, получавших лечение препаратом терифлуноmid в дозе 14 мг при приеме один раз в сутки; а также 23 практически здоровых лиц. **Результаты.** В результате проведенных исследований выявлено, что различные виды терапии влияют на изменение гликозильных детерминант иммуноглобулинов. **Выводы.** Гликановые маркеры можно использовать как высокочувствительные и специфичные биомаркеры для диагностики рассеянного склероза и прогнозирования его течения.

Ключевые слова: рассеянный склероз; IgG; гликозилирование

M.O. Boichuk, T.I. Nehrych, R.O. Bilyy

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

A prognostic value of the study of the exposure of glycosyl determinants to IgG molecules in the blood serum of patients with multiple sclerosis depending on the performed drug therapy

Abstract. Background. The definition of antibodies to the body's own antigens is of great importance in autoimmune processes in multiple sclerosis. The functions of immunoglobulins (Ig) are determined by the composition of the biomolecules of glycan residues attached to the N-glycosylated domain in the crystallizing fragment (Fc region) of the immunoglobulin heavy chains. The changes in the structure of glycans are believed to be able to affect the functioning of Ig. So, the presence or absence of certain carbohydrate residues in the composition of antibodies is associated with their pro- or anti-inflammatory properties. In turn, this modifies the course of inflammatory reactions in autoimmune diseases and can determine the activity of multiple sclerosis. Therefore, studies of structural changes in the blood serum Ig of patients with multiple sclerosis is of great clinical importance. **Materials and methods.** The serum samples of 6 cohorts of patients with multiple sclerosis was studied depending on the group of the drug of the disease-modifying therapy that the patients were taking. Namely,

17 patients, prior to the time of blood sampling for these studies, had never received any therapy; 15 patients with multiple sclerosis received disease-modifying therapy with drugs from the interferon group β -1b; 12 people received pulse therapy with methylprednisolone at a dose of 1000 mg for 5–7 days; 12 patients with multiple sclerosis of different sexes and ages received therapy with drugs from the group of monoclonal antibodies, namely ocrelizumab at a dose of 600 mg once per 6 months; 9 people received glatiramer acetate at a dose of 40 mg three times a week; 10 patients with multiple sclerosis were treated with teriflunomide at a dose of 14 mg once a day; there were 23 healthy individuals. **Results.** The results of the studies demonstrated that various types of therapy impact the change in the immunoglobulins glycosyl determinants. **Conclusions.** Glycan markers can be used as high-sensitive and specific biomarkers for diagnosing multiple sclerosis and predicting its course.

Keywords: multiple sclerosis; IgG; glycosylation

UDC 612.017.1:616.831-005.4-036.11

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209247

S.M. Stadnik, O.V. Saiko, I.V. Hayda

Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Immunological aspects in the acute period of ischemic stroke

Abstract. Background. The article analyzes the nature of the change in the phenotypic composition of blood lymphocytes, the content of IgA, IgG, IgM, and the fractional composition of immune complexes in patients with ischemic stroke and chronic brain ischemia. The purpose of this study was to investigate the nature of disorders of cellular and humoral parts of the immune system in the acute period of ischemic stroke. **Materials and methods.** A comparative clinical and immunological examination was performed in 85 patients in the acute period of ischemic stroke (basic group) and 66 patients with chronic cerebral ischemia (control group). To assess cellular immunity, we used the indicators of immunophenotyping of blood cells — the absolute and percentage content of the population of T- and B-lymphocytes, their main subpopulations: T-helper cells, cytotoxic T-cells, subpopulations of natural killers. To evaluate humoral immunity, the contents of the main classes of immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) and circulating immune complexes were studied. **Results.** In the acute period of stroke, an increase in the number of leukocytes ($p = 0.028$) and a decrease in lymphocytes ($p = 0.031$), T-lymphocytes ($p = 0.002$), T-helpers ($p = 0.027$) and cytotoxic T-lymphocytes ($p = 0.045$) were observed. There was also a tendency to a decrease in the number of natural killers ($p = 0.45$). In the humoral immunity an increase in the B-lymphocytes ($p = 0.048$), dysgammaglobulinaemia due to an increase in IgG level ($p = 0.048$) and the tendency to hyperfunction of IgA and IgM ($p = 0.05$) were observed. Changes in immune status indicators are more pronounced with increasing severity of stroke. **Conclusions.** These studies demonstrate the involvement of the immune system in a complex set of reactions involved in the development of cerebral accidents.

Keywords: ischemic stroke; chronic brain ischemia; immune status; cellular and humoral immunity

Introduction

Acute cerebrovascular disorders continue to dominate in the structure of vascular diseases of the brain [1]. Studies in recent years have shown the complexity and versatility of the pathogenesis of ischemic stroke. Some authors have summarized the data of experimental and clinical studies, which allowed to formulate the concept according to which the development of cerebral ischemia is accompanied by a complex response of the neuro-immuno-endocrine system [2–7].

The interaction of the nervous and immune systems, carried out on the principle of mutual regulation, determines the risk of dysfunction of one of them in the pathology of the other [8–10]. Recently, in the pathogenesis of ischemic stroke great importance is given to immunological mechanisms, including the autoimmune process, which worsens

the clinical picture and contributes to the development of neurological deficits. The antibodies to DNA in the acute period of ischemic stroke form as a result of intense destructive processes in the brain, which are accompanied by cell decay and disruption of homeostatic tissue processes. Moreover, these indicators correlate with the severity of the pathological process and the degree of neurological deficit regression — the higher the level of antibodies to DNA, the more pronounced the neurological deficit [11]. The main mechanism in the pathogenesis of stroke is damage to the endothelium of the vascular wall, which occurs with the participation of immune factors and is associated with the deposition of immune complexes on the inner surface of blood vessels [12].

Analysis of the literature on the parameters of immune status in cerebrovascular pathology revealed that its deve-

lopment is accompanied by leukocytosis in combination with relative lymphopenia, suppression of T-cell immune system (reduction of mature CD3+, immunoregulatory CD4+, the cytotoxic activity of CD8+ T-lymphocytes) with an increase in the content of B-lymphocytes (CD19+, CD20+), IgA, IgG, IgM, and circulating immune complexes (CIC) [13, 14].

In a very severe stroke, a more pronounced degree of lymphopenia, decreased T-cell immunity (T-lymphocytes, T-helpers) [15] and activation of the humoral response (increased levels of IgA and CIC) were noted. Immune status indicators correlated with the functional result: the more severe the degree of disability (3–4 degree on the Rankin scale), the lower the levels of T-lymphocytes, T-helpers, IgM and higher IgA [13]. In a study by A. Hug et al. [16], a relationship was found between immunological parameters and specific characteristics of stroke, such as the assessment of neurological deficit on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the volume of the heart attack.

The main factor determining the development of lymphocytopenia, mainly due to natural killer cells, on the 1st and 4th days after stroke, is the volume of infarction, which was an independent early predictor of the development of respiratory infections. However, another study found no statistically significant association between infarct focal volume and post-stroke T-cell count [17].

Thus, despite a large number of studies on this problem, to date, there is insufficient clinical data along with a lack of a comprehensive assessment of cellular and humoral immune factors in patients in the acute period of ischemic stroke. Little data has been published to support the role of adhesion molecules in the development of the immune response and the processes associated with endothelial dysfunction in cerebral ischemia. Methods for determining the factors of intercellular interaction remain inaccessible due to the high complexity of their implementation and the high cost of test systems.

The subject of our study was focused on the influence of pathogenetic factors of cellular and humoral immunity on the course of the acute period of stroke.

The purpose of this study was to investigate the nature of disorders of cellular and humoral parts of the immune system in the acute period of ischemic stroke.

Materials and methods

The clinical and immunological examination was performed in 85 patients (71 men and 14 women) in the acute period of ischemic stroke (basic group), who were treated in the neurological intensive and angio-neurological departments of the Military Medical Clinical Center of the Western region (Lviv). The age of the patients ranged from 31 to 87 years (mean age 61.4 ± 8.2 years). Thirty-one (36.5 %) patients were diagnosed with a stroke of the left middle cerebral artery, 30 (35.3 %) — of the right middle cerebral artery, and 24 (28.2 %) — of the vertebrobasilar system.

The control group consisted of 66 patients (52 men and 14 women) with chronic cerebral ischemia. The mean age of patients in the control group was 61.6 ± 8.5 years.

Clinical diagnoses of ischemic stroke and chronic cerebral ischemia were established based on the anamnestic data, assessment of subjective and objective neurological symptoms and the results of additional methods of examination (duplex scanning of the main arteries of the head, computed tomography of the brain) according to ICD-10. The severity of neurological symptoms was assessed on the NIHSS and was 7.9 ± 0.7 points.

Criteria for the exclusion of patients from the study were as follows: subarachnoid hemorrhage, brain hematoma, other (non-vascular) diseases of the central nervous system, cancer, severe coronary heart disease, acute myocardial infarction, chronic pulmonary, renal or hepatic failure, HIV infection.

The indicators of immunophenotyping of blood cells were used to assess cellular immunity — the absolute and percentage of the population of T- and B-lymphocytes, their main subpopulations: T-helpers, cytotoxic T-cells, subpopulations of natural killers (NK-cells). Phenotyping of peripheral blood lymphocytes was performed by indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to clusters of differentiation CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+. The FITC fluorescent label (fluorescent isothiocyanate) was used. To detect an imbalance in the composition of immunoregulatory subpopulations, we determined the immunoregulatory index (IRI), which is the ratio of the percentage content of subpopulations of phenotypes CD4+/CD8+. The indicators of the phenotypic composition of lymphocytes of patients were compared with the data of their average content in the blood of 20 relatively healthy individuals.

To assess humoral immunity, the serum content of the main classes of immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) was detected by radial immunodiffusion (Manchini G., 1965) using monospecific antisera. The determination of the CIC is based on the possibility of sequential deposition of the fractional composition of large, medium and small complexes using increasing concentrations of 2%, 3.75%, 5.5% solutions of polyethylene glycol with a molecular weight of 6000 (in borate buffer, pH = 8.4). The amount of deposited CIC was determined by the difference in optical density of the forming precipitate measured on a spectrophotometer creatine phosphokinase type 3-01 at a wavelength of $L = 450$ nm.

The study used applicable packages of Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc., USA, 2012) in accordance with the recommendations for processing the results of biomedical research.

Results and discussion

In the basic group, the changes in the phenotypic composition of lymphocytes were characterized by heterogeneity and severity, showing signs of immune deficiency with the development of general lymphopenia. The number of patients with CD3+, CD4+ and CD8+ deficiency significantly increased (Fig. 1).

The control group most often showed a decrease in the relative and absolute number of natural killers (CD16+), multidirectional changes in the content of cytotoxic CD8+ cells and

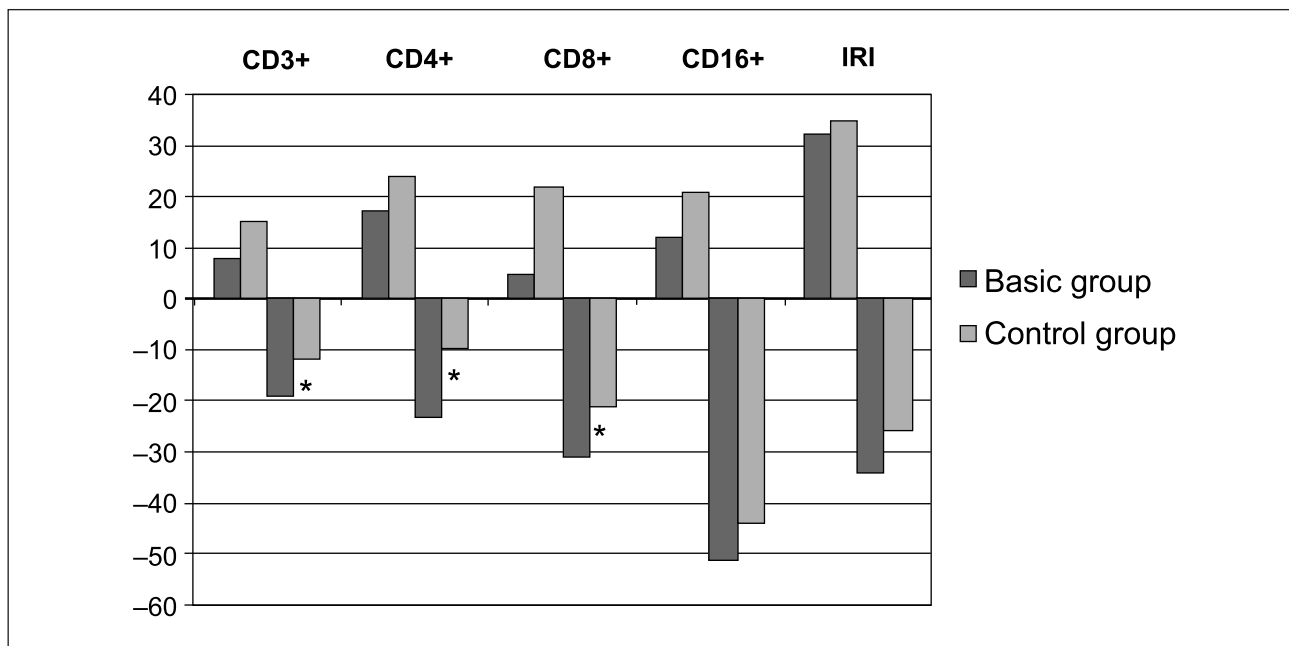


Figure 1. Frequency and nature of changes in cellular immunity (%) in the study groups

Note: * – $p < 0.05$.

the value of IRI. The average amount of CD16+ in the control group was generally at the lower limit of normal (Fig. 1).

In the basic group, the number of patients with reduced rates of certain subpopulations of immunocompetent cells increased significantly. The multidirectional nature of changes in the total content of leukocytes and the percentage of lymphocytes in the blood of patients with ischemic stroke should be noted, which is a significant decrease in the relative content of blood lymphocytes against the background of increasing total content of leukocytes. In this case, "true" leukocytosis in the basic group developed in particular cases. This type of change in the blood content of leukocytes and lymphocytes in the acute period of ischemic stroke was the most common and characteristic.

The changes in the phenotypic composition of lymphocytes were generally supplemented by a significant decrease in the relative level of mature T-lymphocytes (CD3+) ($p = 0.002$) and subpopulation composition of T-lymphocytes, which was characterized by a significant decrease in relative and absolute T-helpers (CD4+) ($p = 0.027$) and cytotoxic T-lymphocytes (CD8+) ($p = 0.045$). Significant differences in the IRI were not obtained ($p = 0.11$). There is also a tendency to the reduction of the content of natural killers (CD16+).

The changes in humoral immunity in the basic group, in addition to a significant increase in the number of B-lymphocytes (CD20+) ($p = 0.048$) and IgG ($p = 0.048$), were represented by a wide range of divergent deviations of IgA and IgM without significant differences in their mean level compared to the control group. However, in 21 (24.7 %) patients of the basic group, the level of IgG was reduced which can be regarded as a manifestation of immunodeficiency of the humoral immune system.

Thus, the acute period of ischemic stroke is characterized by dysregulation of the cellular immune system with

an imbalance of subpopulations of CD4+ and CD8+ cells, multidirectional changes in IRI and CD16+ cell content. The general picture of changes in immune status in patients of the basic group is represented by leukocytosis with lymphopenia, a combination of signs of dysregulation and immunodeficiency of cellular and humoral immune systems, which can lead to post-stroke complications associated with both immune deficiency and autoimmune disorders.

The deficiency of the T-cell-mediated immunity may be due to the accumulation of lymphocytes in the lymphoid organs and the delay in the release of their precursors against the background of cerebral ischemia. The decrease in mature T-lymphocytes (CD3+), immunoregulatory subpopulations of T-helpers (CD4+) and cytotoxic T-lymphocytes (CD8+) can also be explained by their penetration through the disrupted blood-brain barrier into the ischemic locus and participation in the local immune system.

The acute period of ischemic stroke is characterized by a variety of relative and absolute contents of T-cells, CD4+ subpopulations, and, to a lesser extent, cytotoxic suppressors (CD8+). Besides, in the acute period of ischemic stroke, there was a decrease in IRI. This was due to a decrease in the percentage of CD4+ cells with relative preservation of CD8+ cells. In the basic group, a significant increase in all CIC fractions was found (Table 1).

In the majority of patients in the control group, the revealed changes of the indicators of a cellular link of immunity are represented by the imbalance of subpopulations of CD4+ and CD8+ cells and changes of IRI, more often in the form of its increase. In combination with CD16+ cell deficiency, the increased expression of activation markers, and IgM levels likely associated with polyclonal activation of humoral immunity, the discovered changes may reflect the development of an autoimmune process.

Table 1. Indicators of immune status in patients in the acute period of ischemic stroke compared with patients with chronic cerebral ischemia

Indicators	Groups		P
	Basic (n = 85)	Control (n = 66)	
Leukocytes, $\cdot 10^9/l$	7.82 \pm 0.62	6.08 \pm 0.48	0.028
Lymphocytes, %	28.20 \pm 1.45	30.30 \pm 1.84	0.031
T-lymphocytes (CD3+), %	51.57 \pm 0.59	56.00 \pm 1.12	0.002
T-lymphocytes (CD3+), $\cdot 10^9/l$	861.52 \pm 72.31	1087.64 \pm 80.52	0.038
T-helpers (CD4+), %	42.71 \pm 2.83	52.92 \pm 3.59	0.027
T-helpers (CD4+), $\cdot 10^9/l$	751.51 \pm 32.28	873.00 \pm 46.35	0.033
T-cytotoxic/suppressors (CD8+), %	22.36 \pm 1.06	25.57 \pm 1.19	0.045
T-cytotoxic/suppressors (CD8+), $\cdot 10^9/l$	582.11 \pm 37.69	654.45 \pm 42.23	0.20
IRI	1.91 \pm 0.05	2.07 \pm 0.06	0.11
Natural killers (CD16+), %	21.31 \pm 1.25	22.71 \pm 1.39	0.45
B-lymphocytes (CD20+), %	27.71 \pm 2.41	21.69 \pm 1.83	0.048
B-lymphocytes (CD20+), $\cdot 10^9/l$	535.03 \pm 52.95	386.01 \pm 38.83	0.024
IgA, g/l	2.38 \pm 0.12	2.28 \pm 0.09	0.50
IgG, g/l	29.90 \pm 1.64	25.45 \pm 1.52	0.048
IgM, g/l	2.46 \pm 0.24	2.29 \pm 0.07	0.50
CIC1	61.94 \pm 4.23	50.25 \pm 3.71	0.039
CIC2	82.37 \pm 6.22	65.11 \pm 5.42	0.038
CIC3	148.30 \pm 6.32	131.26 \pm 5.68	0.047

Table 2. Indicators of immune status depending on the stroke severity on the NIHSS

Indicators	The stroke severity		P
	Mild (n = 50)	Moderate and severe (n = 35)	
Leukocytes, $\cdot 10^9/l$	7.40 \pm 0.52	7.93 \pm 0.71	0.55
Lymphocytes, %	31.30 \pm 1.91	25.90 \pm 1.32	0.022
T-lymphocytes (CD3+), %	52.42 \pm 1.05	49.53 \pm 0.82	0.033
T-lymphocytes (CD3+), $\cdot 10^9/l$	1040.23 \pm 78.57	803.40 \pm 687.36	0.024
T-helpers (CD4+), %	46.40 \pm 3.18	38.08 \pm 2.21	0.034
T-helpers (CD4+), $\cdot 10^9/l$	826.47 \pm 42.26	716.85 \pm 25.37	0.028
T-cytotoxic/suppressors (CD8+), %	23.67 \pm 1.15	20.85 \pm 1.03	0.07
T-cytotoxic/suppressors (CD8+), $\cdot 10^9/l$	631.08 \pm 40.28	526.67 \pm 32.45	0.046
IRI	1.96 \pm 0.07	1.83 \pm 0.03	0.09
Natural killers (CD16+), %	21.87 \pm 1.31	19.38 \pm 1.17	0.16
B-lymphocytes (CD20+), %	22.69 \pm 1.97	29.10 \pm 2.52	0.047
B-lymphocytes (CD20+), $\cdot 10^9/l$	414.87 \pm 47.28	571.85 \pm 63.18	0.049
IgA, g/l	2.3 \pm 0.1	2.27 \pm 0.07	0.81
IgG, g/l	26.22 \pm 1.58	30.82 \pm 1.67	0.048
IgM, g/l	2.51 \pm 0.28	2.30 \pm 0.11	0.59
CIC1	54.03 \pm 3.85	67.54 \pm 4.76	0.029
CIC2	71.41 \pm 5.71	89.88 \pm 6.58	0.036
CIC3	133.22 \pm 5.89	155.38 \pm 6.72	0.015

When comparing the immune status of patients with varying degrees of stroke severity (Table 2), it was noted that the rates of lymphopenia ($p = 0.022$) and decreased content of T-lymphocytes (CD3+) ($p = 0.033$) were significantly lower in moderate and severe stroke compared to patients with the mild course. There were significant differences in subpopulations of T-lymphocytes (CD4+) ($p = 0.034$) and (CD8+) (absolute values) ($p = 0.046$), which correlated with the severity of stroke. In severe ischemic stroke, a more pronounced decrease in NK-cells (CD16+) ($p = 0.16$) developed. The analysis of humoral immunity demonstrated a significant difference in the number of B-lymphocytes ($p = 0.047$), IgG ($p = 0.048$), and all fractions of the CIC in patients with moderate and severe stroke.

Decreased levels of T-lymphocytes (CD3+), T-helpers (CD4+), T-cytotoxic lymphocytes (CD8+), NK-cells (CD16+) are an indirect sign of the severity of the ischemic stroke, the risk of complications and the possible unfavorable prognosis of ischemic stroke.

Thus, the study made it possible to identify and investigate the nature of changes in the cellular part of the immune system and some indicators of humoral immunity in patients in the acute period of ischemic stroke, as well as with chronic cerebral ischemia. The heterogeneous nature of these changes in patients with chronic cerebral ischemia, as well as the higher severity and features of immune status in patients with acute ischemic stroke are described. The detected changes in the immune system in patients in the acute period of ischemic stroke are an example of neuroimmune interaction in response to acute stress.

Conclusions

1. Changes in immune status were more pronounced in the acute period of ischemic stroke compared to patients with chronic cerebral ischemia and depended on the stroke severity.

2. The general picture of changes in immune status in patients in the acute period of ischemic stroke is represented by a combination of signs of dysregulation and immunodeficiency of cellular and humoral parts of immunity, leukocytosis with lymphopenia.

3. The picture of the changes in the phenotypic composition of lymphocytes in patients with ischemic stroke is characterized by a deficiency of populations of CD3+, CD4+, CD8+ cells. Changes in humoral immunity are represented by an increase in the number of B-lymphocytes (CD20+), IgG, and an increase in all fractions of the CIC.

4. This study proves the involvement of the immune system in a complex set of reactions involved in the development of cerebral infarction. Therefore, the assessment of the parameters of the immune system in such patients is of great practical importance for the treatment. If disturbances of the basic parameters of the immune system are detected, patients with ischemic stroke should be examined by an immunologist for appropriate immunocorrection.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Author contributions: S.M. Stadnik — study concept and design, statistical analysis, interpretation of data, literature overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; O.V. Saiko — data acquisition, statistical analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content; I.V. Hayda — translation of the article into English, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

References

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. Суслиной З.А., Пирадова М.А. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с.
2. Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. и др. Роль и биологическое значение ТОЛЛ-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. Вестник Российской АМН. 2008. № 1. С. 45-54.
3. Владимиров В.Г., Васильева И.Н., Шарова Л.А. Внеклеточная ДНК и ее значение для современной медицины. Клиническая медицина и патофизиология. 1998. № 1-2. С. 110-119.
4. Ганнушкина И.В. Аспекты дизрегуляции в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. М.: Медицина, 2002. С. 260-293.
5. Ганнушкина И.В., Антелава А.Л., Вейко Н.Н. Гидродинамическая (негенетическая) эффективность разных форм ДНК. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2000. № 4. С. 3-5.
6. Гусев Е.И. Основные механизмы острой церебральной ишемии. Мозг: теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина, 2003. С. 139-157.
7. Рабсон А., Ройт А., Делз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Изд-во «Мир», 2006. 315 с.
8. Никифорова Т.А., Песков С.А., Доронина О.Б. Анализ современного состояния клинко-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной систем. Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т.13. № 6. С. 72-80. doi: 10.20538/1682-0363-2014-6-72-80
9. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные. Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 3 (145). С. 145-150.
10. Cruz Y., Cantú-Saldaña K., Ibarra A. Immune System Involvement in the Degeneration, Neuroprotection, and Restoration after Stroke. Ischemic Stroke-Updates. 2016. doi: 10.5772/64318. Available at: www.intechopen.com/books/ischemic-stroke-updates/immune-system-involvement-in-the-degenerationneuroprotection-and-restoration-after-stroke
11. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Роль антител к ДНК в прогнозировании течения ишемического инсульта. Юбилейная X конференция «Нейроиммунология»: сб. мат-лов. 2001. Т. 2. 49 с.
12. Бакунц Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 360 с.

13. Кашаева Л.Н., Карзакова Л.М., Саперов В.Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция. Медицинская иммунология. 2005. Т. 7. № 1. С. 57-62. doi: 10.15789/1563-0625-2005-1-57-62

14. Охтова Ф.Р. Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 29 с.

15. Ребенко Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 24 с. Режим доступа: https://static.freereferats.ru/_avtoreferats/01004298611.pdf

16. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N., Giese T., Lorenz A., Aufarth G., Liesz A., Veltkamp R. Infarct volume is a major determiner of

post-stroke immune cell function and susceptibility to infection. Stroke. 2009. Vol. 40, № 10. P. 3226-3232. Available at: www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.109.557967

17. Haeusler K.G., Schmidt W.U., Fohring F., Meisel C., Helms T., Jungehulsing G.J., Nolte C.H., Schmolke K., Wegner B., Meisel A., Dirnagl U., Villringer A., Volk H.D. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25, № 1-2. P. 50-58. Available at: www.karger.com/Article/Abstract/111499

Received 20.01.2020

Revised 02.02.2020

Accepted 11.02.2020 ■

Стадник С.М., Сайко О.В., Гайда І.В.

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Имунологічні аспекти гострого періоду ішемічного інсульту

Резюме. Актуальність. У статті проаналізований характер змін фенотипового складу лімфоцитів крові, вмісту IgA, IgG, IgM і фракційного складу імунних комплексів у пацієнтів з ішемічним інсультом і хронічною ішемією мозку. **Мета дослідження:** вивчити характер порушень клітинної і гуморальної ланок імунітету в гострому періоді ішемічного інсульту. **Матеріали та методи.** Провели порівняльне клініко-імуннологічне обстеження 85 пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту (основна група) та 66 пацієнтів із хронічною ішемією мозку (контрольна група). Для оцінки клітинного імунітету використовували показники імунофенотипування клітин крові — абсолютний і відсотковий вміст популяції Т- і В-лімфоцитів, їх основних субпопуляцій: Т-хелперів, цитотоксичних Т-клітин, субпопуляції натуральних кілерів. Для оцінки гуморального імунітету досліджували вміст основних класів імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM) і циркулюючих

імунних комплексів. **Результати.** У гострому періоді ішемічного інсульту спостерігали підвищення кількості лейкоцитів ($p = 0,028$) і зниження рівня лімфоцитів ($p = 0,031$), зрілих Т-лімфоцитів ($p = 0,002$), Т-хелперів ($p = 0,027$) і цитотоксичних Т-лімфоцитів ($p = 0,045$). Відзначена тенденція до зниження кількості натуральних кілерів ($p = 0,45$). У гуморальній ланці імунітету спостерігали підвищення В-лімфоцитів (CD20+) ($p = 0,048$), дисгаммаглобулінемію за рахунок підвищення рівня IgG ($p = 0,048$) і тенденції до гіперфункції IgA і IgM ($p = 0,05$). Зміни показників імунного статусу більш виражені при зростанні тяжкості інсульту. **Висновки.** Це дослідження доводить залучення імунної системи до складного комплексу реакцій, які беруть участь у розвитку інфарктів мозку.

Ключові слова: ішемічний інсульт; хронічна ішемія мозку; імунний статус; клітинний і гуморальний імунітет

Стадник С.Н., Сайко А.В., Гайда І.В.

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Иммунологические аспекты острого периода ишемического инсульта

Резюме. Актуальность. В статье проанализирован характер изменения фенотипического состава лимфоцитов крови, содержания IgA, IgG, IgM и фракционного состава иммунных комплексов у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией мозга. **Цель исследования:** изучить характер нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета в остром периоде ишемического инсульта. **Материалы и методы.** Провели сравнительное клинико-иммунологическое обследование 85 пациентов в остром периоде ишемического инсульта (основная группа) и 66 пациентов с хронической ишемией мозга (контрольная группа). Для оценки клеточного иммунитета использовали показатели иммунофенотипирования клеток крови — абсолютное и процентное содержание популяции Т- и В-лимфоцитов, их основных субпопуляций: Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, субпопуляции натуральных киллеров. Для оценки гуморального иммунитета исследовали содержание основных классов иммуноглобулинов (IgA,

IgG, IgM) и циркулирующих иммунных комплексов. **Результаты.** В остром периоде инсульта наблюдали повышение количества лейкоцитов ($p = 0,028$) и снижение уровня лимфоцитов ($p = 0,031$), зрелых Т-лимфоцитов ($p = 0,002$), Т-хелперов ($p = 0,027$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($p = 0,045$). Отмечена тенденция к снижению количества натуральных киллеров ($p = 0,45$). В гуморальном звене иммунитета наблюдалось увеличение В-лимфоцитов ($p = 0,048$), дисгаммаглобулинемия за счет повышения уровня IgG ($p = 0,048$) и тенденции к гиперфункции IgA и IgM ($p = 0,05$). Изменения показателей иммунного статуса более выражены при увеличении тяжести инсульта. **Выводы.** Данное исследование доказывает вовлечение иммунной системы в сложный комплекс реакций, участвующих в развитии инфарктов мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; хроническая ишемия мозга; иммунный статус; клеточный и гуморальный иммунитет

УДК 616.853-009.24

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209250

Малець М.В., Чомоляк Ю.Ю.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Клінічні й субклінічні форми епілепсії у пацієнтів після вентрикулоперитонеального шунтування

Резюме. Актуальність. Гідроцефалія є частим захворюванням у дітей, особливо віком до 1 року. Епілептичні напади спостерігаються у пацієнтів з гідроцефалією у 3 рази частіше, ніж у звичайній популяції. Значна кількість пацієнтів з гідроцефалією потребує хірургічного лікування з імплантацією лікворошунтувальної системи. Клінічні та субклінічні форми епілепсії у дітей з гідроцефалією недостатньо вивчені та потребують ретельного обстеження. **Метою** нашого дослідження було проаналізувати частоту виникнення субклінічних і клінічних форм епілепсії у пацієнтів з гідроцефалією після вентрикулоперитонеального шунтування. **Матеріали та методи.** Ми провели аналіз даних пацієнтів з гідроцефалією, які надійшли в обласну дитячу лікарню з 2015 по 2019 рік. Ретроспективно зібрано епікризи 80 пацієнтів з шунтованою гідроцефалією на базі Закарпатської обласної дитячої лікарні, проведено відео-ЕЕГ-моніторинг дітей з шунтованою гідроцефалією за міжнародною системою 10–20 у стані спокою протягом 30 хвилин. Проведено тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг дітей із шунтованою гідроцефалією під час сну, які мали інтеріктальні епілептиформні зміни на електроенцефалографії. **Результати.** За нашими даними, клінічні форми епілепсії після вентрикулоперитонеального шунтування виникали у 31 пацієнта (39,2%). У більшості випадків (71%) вогнище епілептиформної активності локалізується над гемісферою, де знаходиться лікворошунтувальна система, що пов'язує розвиток епілептичних нападів із подразнювальною дією шунта. Субклінічні форми епілепсії у дітей після вентрикулоперитонеального шунтування траплялися значно рідше, ніж клінічні. Протягом 2 років спостережень за пацієнтами виявлено безсудомний електричний статус сну у 6 пацієнтів (7,5%). **Висновки.** Діагностика вказаних форм епілепсії можлива тільки шляхом проведення тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу в стані активності та під час сну, а самі форми потребують подальшого ретельного вивчення.

Ключові слова: лікворошунтувальна система; гідроцефалія; епілепсія; субклінічна епілепсія

Вступ

Гідроцефалія є частим захворюванням у дітей, особливо віком до 1 року. Значна кількість цих пацієнтів потребує хірургічного лікування з імплантацією лікворошунтувальної системи (ЛШС). Проблема подразнювальної дії вказаної системи на мозок залишається дискусійною і зараз [1–4]. Патогенез розвитку епілепсії у таких дітей активно вивчається у високорозвинених країнах світу. В Україні випадки прогресуючих гідроцефалій і пов'язаних з цим епілептичних станів становлять більшу частку внаслідок більшої кількості вроджених вад розвитку (ВВР) нервової системи. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я та

вітчизняних авторів, частота ВВР плода в різних країнах світу коливається в межах 22,7–50,0%. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, в нашій країні щорічно народжується близько 10 тисяч дітей з уродженою патологією [6].

Гідроцефалія є не тільки поширеною, але й комплексною проблемою, що спричинена фізичними або функціональними обструкціями відтоку ліквору. Порушення відтоку ліквору спричиняє прогресуючу вентрикулярну дилатацію. Згідно з визначенням міжнародної робочої групи з гідроцефалії: «Гідроцефалія є розширенням шлуночкової системи в результаті порушення відтоку ліквору з місця продукування у шлуночках го-

лового мозку до місця абсорбції у системний кругообіг» [7].

Згідно з останніми дослідженнями, гідроцефалія спостерігається в 1,1 з 1000 новонароджених [7]. Останнє найбільше дослідження поширеності гідроцефалій дитячого віку проводилось на базі регіону м. Денмарк (США) протягом 30 років. Критеріями відбору стали діти віком до 1 року з ідіопатичною гідроцефалією. Мальформації Кіарі та Денді — Уокера були включені в дослідження, але дефекти невральної трубки були виключені. Згідно з даними цього дослідження, гідроцефалія новонароджених виникає у 32 на 10 000 випадків [8].

Епілептичні напади спостерігаються у пацієнтів з гідроцефалією у 3 рази частіше, ніж у звичайній популяції [2]. Тип епілептичних нападів залежить від зони ураження мозку. Відомо, що всі описані випадки епілептичних нападів у пацієнтів з гідроцефалією починаються з вогнищевого компонента з наступною генералізацією або без неї [2–8]. Згідно з новою класифікацією епілептичних нападів ILAE 2017 року, клінічні ознаки епілепсії характеризуються судомами з вогнищевим початком (з усвідомленням та з порушенням усвідомлення), з генералізованим та з невідомим початком. Вогнищевий початок нападів можливий з моторного компонента (автоматизми, атонічні, клонічні, епілептичні спазми, гіперкінетичні, міоклонічні, тонічні), з немоторного компонента (вегетативні, припинення діяльності, когнітивні, емоційні, сенсорні). Генералізований початок нападів можливий з моторного компонента (тоніко-клонічні, клонічні, тонічні, міоклонічні, міоклоно-тоніко-клонічні, міоклоно-атонічні, епілептичні спазми) та з немоторного компонента (абсанси) [10].

Субклінічні форми епілепсії недостатньо вивчені та потребують ретельного обстеження. Субклінічні напади здатні викликати значне погіршення поведінки дитини, гіперактивність і когнітивний дефіцит. Ще в 1947 р. Шваб описані зміни поведінки дітей і порушення когнітивних функцій залежно від адекватної реакції на фото- та фоностимули при проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ). Шваб виділив 6 типів змін когнітивних функцій дітей залежно від реакції на стимуляційні проби при проведенні ЕЕГ. Дане питання зараз активно вивчається в наукових колах. Останнє найбільше обстеження дітей з поведінковими порушеннями здійснено Charles L. Yeager, M.D., John S. Guerrant, M.D., San Francisco. Дослідники виявили кореляцію між субклінічними судомами та вираженим когнітивним дефіцитом у дітей з поведінковими порушеннями [10]. За допомогою одночасного запису електроенцефалографії та проведення стимуляційних проб (фотостимуляція, фоностимуляція, виконання простих моторних завдань) дослідники виявили епілептичні напади, що не помічаються оточуючими та самим пацієнтом. Вплив субклінічних епілептичних нападів на дітей може проявлятися по-різному — від незначної затримки відповіді до повної відсутності реакції на стимулюючі проби.

За даними Charles L. Yeager та John S. Guerrant, субклінічні епілептичні напади формують когнітивний дефіцит у майбутньому та розлади аутистичного спектра (РАС). Безсудомний електричний статус сну є однією з найяскравіших субклінічних ознак епілепсії. Епілептиформна активність, яку генерує мозок, більше 80 % запису протягом сну має необоротний негативний вплив на розвиток дитячого головного мозку. Проведення відео-ЕЕГ-моніторингу разом із спостереженням за пацієнтом у момент безсудомного нападу дозволяє чітко підтвердити діагноз.

З даного дослідження стало відомо, що субклінічні напади, найбільш ймовірно, відіграють роль у формуванні психіатричних станів, що асоційовані з розладами поведінки та недиференційованим ментальним дефіцитом. Наведено припущення, що субклінічні напади впливають на формування антисоціальних і шизофренічних реакцій у дітей [12].

Метою дослідження було проаналізувати частоту виникнення субклінічних і клінічних форм епілепсії у пацієнтів з гідроцефалією після вентрикулоперитонеального шунтування (ВПШ).

Матеріали та методи

Ми провели аналіз даних пацієнтів з гідроцефалією, які надійшли в обласну дитячу лікарню з 2015 по 2019 рік. Пацієнтів розподілено на 2 групи: у першій групі пацієнти після ВПШ, в яких виник хоча б один епілептичний напад, у другій — пацієнти після ВПШ, які не мали клінічних форм епілепсії. Ретроспективно зібрано епікризи 80 пацієнтів із шунтованою гідроцефалією на базі Закарпатської обласної дитячої лікарні, проведено відео-ЕЕГ-моніторинг дітей з шунтованою гідроцефалією за міжнародною системою 10–20 у стані спокою протягом 30 хвилин. Проведено тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг дітей із шунтованою гідроцефалією під час сну, які мали інтеріктальні епілептиформні зміни на ЕЕГ.

Результати та обговорення

До неврологічного відділення обласної дитячої лікарні звернулось 137 дітей з гіпертензивно-гідроцефальним синдромом з 2015 по 2019 рік. Усім пацієнтам проведено нейровізуалізацію у формі магнітно-резонансної томографії та комп'ютерної томографії головного мозку. У 58 дітей не виявлено показань до вентрикулоперитонеального шунтування.

Вентрикулоперитонеальне шунтування виконано 79 пацієнтам з прогресуючою гідроцефалією. ЛШС імплантовано у задній ріг правого бокового шлуночка головного мозку в усіх пацієнтів. Клінічні епілептичні напади до або після операції (1 та більше) виявлено у 31 пацієнта. Субклінічні епілептичні напади у вигляді безсудомного епілептичного статусу повільнохвильового сну та поведінкових порушень встановлено у 8 оперованих пацієнтів.

Проведено 30-хвилинний відео-ЕЕГ-моніторинг у стані спокою всім оперованим пацієнтам, виявлено наявність епілептиформної активності над зоною встановленого шунта у 39 пацієнтів.

Епілептичні напади виявлено у 31 пацієнта. Епілептичні напади з вогнищевим початком (неусвідомлені, з порушенням свідомості) зафіксовано у 31 пацієнта, з генералізованим початком — не зафіксовані.

Епілептичні напади з вогнищевим початком розподілено залежно до класифікації ІЛАЕ (2019 р.):

— Епілептичні напади з моторним початком зафіксовано у 26 пацієнтів (автоматизми — 6, атонічні — 0, клонічні — 11, епілептичні спазми — 0, гіперкінетичні — 0, міоклонічні — 0, тонічні — 9).

— Епілептичні напади з немоторним початком зафіксовано в 1 пацієнта (вегетативні напади з почервоінінням лівої половини обличчя та гіпергідрозом).

— Генералізований початок нападів не зафіксовано.

Найвища частота нападів зафіксована пацієнтам до оперативного встановлення ВПШ:

— Епілептичні напади, що виникли до хірургічного встановлення ВПШ, зафіксовано у 19 пацієнтів.

— Епілептичні напади, що виникли після встановлення ВПШ, зафіксовано у 13 пацієнтів (у 8 пацієнтів і до, і після встановлення вентрикулоперитонеальної системи).

Ми провели відео-ЕЕГ-моніторинг 79 пацієнтів із шунтованою гідроцефалією після хірургічного лікування. Електроенцефалографічні показники виявили так:

— Фонова мозкова активність представлена домінуванням альфа-ритму частотою 8–13 Гц та амплітудою 30–70 мкВ у 38 пацієнтів (віком після 1 року). Фонова мозкова активність у пацієнтів до 1 року домінувала у вигляді тета-ритму частотою 4–5 Гц та амплітудою 10–40 мкВ (41 пацієнт).

— Міжкульова асиметрія незначна у 45 пацієнтів, відсутня — у 34 пацієнтів.

— Фотопароксизмальна реакція: реакція засвоєння ритму задовільна у 79 пацієнтів.

— Епілептиформна активність у вигляді спайків (до 70 мс), гострих хвиль (більше 70 мс) і комплексів «гостра — повільна хвиля» зареєстрована у 79 пацієнтів: за полівогнищевим типом — у 47 пацієнтів (59,4 %) з домінуванням амплітуди та частоти над правою півкулею головного мозку, за вогнищевим типом — у 32 (41,7 %) пацієнтів (над правою півкулею — у 29, над лівою півкулею — у 3 пацієнтів).

Усі пацієнти з епілептичними нападами отримували протисудомну терапію. Повного контролю нападів вдалось досягти призначенням протиепілептичних препаратів (ПЕП) першої лінії (вальпроєва кислота, карбамазепін, леветирацетам) у більшості пацієнтів (6 пацієнтів). ПЕП другої лінії (ламотриджин, топірамаг) призначено 10 пацієнтам. Повний контроль нападів досягнуто в усіх пацієнтів на момент обстеження.

Для виявлення субклінічної форми епілепсії проведено тривалий відео-ЕЕГ-моніторинг під час сну та моніторинг з проведенням стимуляційних проб під час проведення ЕЕГ. Дане обстеження проводилось пацієнтам з встановленою ЛШС, в яких були такі ознаки поведінкові порушення, судоми, гіперактивність, синдром дефіциту уваги, інтеріктальні епілептиформні



Рисунок 1. Частота епілептичних нападів у дітей з прогресуючою гідроцефалією та встановленою ЛШС

зміни при проведенні звичайного відео-ЕЕГ-моніторингу. Відібрано 31 дитину для проведення тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу за міжнародною системою 10–20 з проведенням стимуляційних проб та записом під час сну.

Дані тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу виявили такі зміни:

— Фонова мозкова активність представлена домінуванням альфа-ритму частотою 8–13 Гц та амплітудою 30–70 мкВ у всіх пацієнтів (віком після 1 року).

— Міжкульова асиметрія незначна у 8 пацієнтів, відсутня — у 4 пацієнтів.

— Фотопароксизмальна реакція: реакція засвоєння ритму задовільна в усіх пацієнтів.

— Епілептиформна активність у вигляді спайків (до 70 мс), гострих хвиль (більше 70 мс) і комплексів «гостра — повільна хвиля» зареєстровані за полівогнищевим типом у 21 пацієнта з домінуванням амплітуди та частоти над правою півкулею головного мозку, за вогнищевим типом — у 10 пацієнтів (над правою півкулею).

— Вторинна генералізація під час повільнохвильового сну над правою півкулею зареєстрована у 9 пацієнтів.

— Вторинна генералізація під час повільнохвильового сну над усім головним мозком виявлена у 5 пацієнтів з порушенням поведінки в анамнезі.

— Електричний статус сну у вигляді постійної спайк-хвильової активності над центрально-скроневими ділянками протягом повільнохвильового сну (non REM sleep) виявлено у 6 пацієнтів.

Висновки

За нашими даними, клінічні форми епілепсії після вентрикулоперитонеального шунтування спостерігаються у 31 пацієнта (39,2 %). Переважають вогнищеві неусвідомлені напади без вторинної генералізації. У більшості випадків вогнище епілептиформної активності локалізується над гемисферою, де знаходиться ЛШС.

Згідно з нашими спостереженнями, субклінічні форми епілепсії у дітей після ВПШ трапляються значно рідше — у 6 пацієнтів (7,5 %) — у вигляді електричного статусу повільнохвильового сну. Діагностика вказаних форм епілепсії можлива тільки шляхом проведення тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу під час сну, а самі форми потребують подальшого ретельного вивчення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Tully H.M., Kukull W.A., Mueller B.A. *Clinical and Surgical Factors Associated With Increased Epilepsy Risk in Children With Hydrocephalus*. *Pediatr. Neurol.* 2016 Jun. 59. 18-22. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.011. Epub 2016 Mar 3.
2. Sato O., Yamguchi T., Kittaka M., Toyama H. *Hydrocephalus and epilepsy*. *Childs Nerv. Syst.* 2001 Jan. 17(1-2). 76-86.
3. Nishiyama I., Pooh K.H., Nakagawa Y. *Clinical and electroencephalographic analysis of epilepsy in children with hydrocephalus*. *No To Hattatsu*. 2006 Sep. 38(5). 353-8.
4. Piatt J.H. Jr, Carlson C.V. *Hydrocephalus and epilepsy: an actuarial analysis*. *Neurosurgery*. 1996 Oct. 39(4). 722-7.

5. Орлов Ю.А., Маловичко І.А., Марущенко Л.Л. *Віддалені результати хірургічного лікування гідроцефалії критичного ступеня у дітей перших років життя. Міжнародний неврологічний журнал*. 2011. 8(46).

6. Галич С.Р., Щурко Д.М., Щурко М.І. *Епідеміологія вроджених вад розвитку плода в Одеському регіоні*. 2013. Т. 16. № 2.

7. Tully H.M., Dobyns W.B. *Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes*. *Eur. J. Med. Genet.* 2014. 57(8). 359-368. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.06.002 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334358/>).

8. Munch T.N. et al. *Familial aggregation of congenital hydrocephalus: a nationwide cohort*. *Brain*. 2012. 135(Pt. 8). 2409-15 [PubMed] [Google Scholar].

9. Rekeate H.L. *The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate*. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008. 5. 2 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

10. Robert S. Fisher, J. Helen Cross et al. *ILAE Position Paper 10. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. First published: 08 March 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.

11. Charles L. Yeager, John S. Guerrant. *Subclinical epileptic seizures — Impairment of Motor Performance and Derivative Difficulties*. *Calif. Med.* 1957 Apr. 86(4). 110-117. PMID: PMC1511881.

12. Charles L. Yeager, John S. Guerrant. *Subclinical epileptic seizures — Impairment of Motor Performance and Derivative Difficulties*. *Calif. Med.* 1957 Apr. 86(4). 242-247. PMID: PMC1511881.

Отримано/Received 29.01.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2020 ■

Малець М.В., Чомоляк Ю.Ю.

Ужгородський національний університет, г. Ужгород, Україна

Клинические и субклинические формы эпилепсии у пациентов после вентрикулоперитонеального шунтирования

Резюме. Актуальность. Гидроцефалия является частым заболеванием у детей, особенно в возрасте до 1 года. Эпилептические припадки наблюдаются у пациентов с гидроцефалией в 3 раза чаще, чем в обычной популяции. Значительное количество пациентов с гидроцефалией нуждаются в хирургическом лечении с имплантацией ликворшунтирующей системы. Клинические и субклинические формы эпилепсии у детей с гидроцефалией недостаточно изучены и требуют тщательного обследования. **Целью** нашего исследования было проанализировать частоту возникновения субклинических и клинических форм эпилепсии у пациентов с гидроцефалией после вентрикулоперитонеального шунтирования. **Материалы и методы.** Мы провели анализ данных пациентов с гидроцефалией, поступивших в областную детскую больницу с 2015 по 2019 год. Ретроспективно собраны эпилептические приступы 80 пациентов с шунтируемой гидроцефалией на базе Закарпатской областной детской больницы, проведен видео-ЭЭГ-мониторинг детей с шунтируемой гидроцефалией по международной системе 10–20 в состоянии покоя в течение 30 минут. Проведен длитель-

ный видео-ЭЭГ-мониторинг детей с шунтируемой гидроцефалией во время сна, которые имели интериктальные эпилептиформные изменения на ЭЭГ. **Результаты.** По нашим данным, клинические формы эпилепсии после вентрикулоперитонеального шунтирования наблюдались у 31 пациента (39,2 %). В большинстве случаев (71 %) очаг эпилептиформной активности локализуется над гемисферой, где находится ликворшунтирующая система, связывающая развитие эпилептических приступов с раздражающим действием шунта. Субклинические формы эпилепсии у детей после вентрикулоперитонеального шунтирования происходили значительно реже, чем клинические. В течение 2 лет наблюдений за пациентами обнаружен бессудорожный электрический статус сна у 6 пациентов (7,5 %). **Выводы.** Диагностика указанных форм эпилепсии возможна только путем проведения длительного видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии активности и во время сна, а сами формы требуют дальнейшего тщательного изучения.

Ключевые слова: ликворшунтирующая система; гидроцефалия; эпилепсия; субклиническая эпилепсия

M.V. Malets, Y.Y. Chomolyak
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Clinical and subclinical epileptic forms after ventriculo-peritoneal bypass surgery

Abstract. Background. Hydrocephalus is common condition in children, particularly under one year old. Epileptic attacks occur in hydrocephalus patients three time more often compared to general population. Majority of hydrocephalus patients requires surgical treatment with cerebrospinal fluid shunt surgery. Clinical and subclinical epileptic forms in children with hydrocephalus are under-investigated and require thorough examination. The purpose of our study was to analyze the incidence of clinical and subclinical forms of epilepsy in hydrocephalus patients after ventriculo-peritoneal bypass surgery. **Materials and methods.** We have analyzed the data of patients with hydrocephalus admitted to the Regional Children's Hospital in 2015–2019. The case histories of 80 patients with shunted hydrocephalus were retrospectively collected based on the Transcarpathia Regional Children's Hospital, the video EEG monitoring was performed to the children with shunted hydrocephalus according to the international system 10–20 at rest within 30 minutes.

The children with shunted hydrocephalus experienced interictal epileptiform changes on EEG were performed continuous video EEG monitoring while sleeping. **Results.** Our data demonstrated clinical forms of epilepsy following ventriculo-peritoneal bypass surgery in 31 patients (39.2 %). The most patients (71 %) experienced the focus of epileptiform activity above the hemisphere with cerebrospinal fluid shunt system that links the development of epileptic seizures with irritant effect of the shunt. Subclinical epileptic forms in children following the ventriculo-peritoneal bypass surgery are significantly more rare compared to the clinical. The follow-up within two years revealed concealed electric status of sleep in 6 patients (7.5 %). **Conclusions.** The diagnosis of the epilepsy forms mentioned above is possible only using video EEG monitoring while activity and sleeping, and the forms require further accuracy investigation.

Keywords: cerebrospinal fluid shunt system; hydrocephalus; epilepsy; subclinical epilepsy

Ренессанс нейропротекции в эпоху реканализационной терапии (вебинар EVER Pharma, 14 июня 2020 г.)

Модератор вебинара, член исполнительного комитета Азиатско-Тихоокеанской организации инсульта, соавтор работы «Тромболизис в Азии» N.V. Ramani, в своем вступительном слове отметил, что целью данного мероприятия является обсуждение основных проблем, связанных с оказанием помощи пациентам с инсультом в Азии — регионе с самым высоким бременем инсульта в мире. Отличительными признаками инсульта в Азии являются высокий уровень заболеваемости из-за плохо контролируемых факторов риска, высокая смертность после тяжелого инсульта, отсутствие специализированной помощи при инсульте в определенных географических регионах и высокое бремя инвалидности, оцениваемое с помощью методики DALY. Новейшие стандарты лечения инсульта, безусловно, доступны, но их недостаточно для решения нарастающей эпидемиологической проблемы. Подходы, снижающие смертность и инвалидность вследствие инсульта, включают реканализационную терапию (проведение в ургентном порядке внутривенного тромболизиса и тромбэктомии) и декомпрессионную краниоэктомию (при жизнеугрожающих отеках головного мозга, крупных инфарктах

головного мозга) у отдельных пациентов, а также организованную медицинскую помощь для каждого пациента с инсультом. Однако данные глобальных исследований инсульта показывают, что даже в случае применения самого лучшего стандарта лечения только около 40 % пациентов после тромболизиса и тромбэктомии возвращаются к удовлетворительной степени функциональной активности, в то время как у остальных 60 % не происходит ожидаемого восстановления. Такая недостаточная эффективность остается вопросом, адресованным к клинике. Эффективная реканализация не гарантирует функционального восстановления. В Азии доступность как тромболизиса, так и тромбэктомии широко варьирует между странами, и во многих регионах необходимо усовершенствовать обеспечение ранней госпитализации и доступности этих вмешательств. Недостаточный доступ к продвинутой технологии реканализации усугубляет имеющиеся клинические проблемы. Вот почему обсуждение дополнительной роли вспомогательной терапии инсульта является важной темой, которая будет рассмотрена в рамках данного вебинара.

Natan Bornstein

Tel-Aviv Faculty of Medicine/Neurology, Shaare-Zedek Medical Center, Brain Division, Tel-Aviv, Israel

Современное лечение острого ишемического инсульта

Целью своего доклада доктор N. Bornstein назвал обсуждение научного обоснования и клинических разработок в области применения мультимодального нейропротекторного и нейротрофического препарата Церебролизин в качестве дополнительной терапии инсульта. Он представил обзор данных о развитии стандартов реканализационной терапии и осветил их преимущества и недостатки. Также он остановился на основных вопросах, касающихся применения нейропротекторной терапии, и продемонстрировал, как определенные дополнительные подходы в лечении инсульта, включая применение Церебролизина, могут быть использованы для преодоления важных ограничений реканализации. Из исследований по тромболизису мы узнали постулат «время — это мозг». Чем раньше мы применяем тромболизис, тем выше вероятность клинического успеха реканализации и благоприятного клинического исхода. Ме-

таанализ данных отдельных пациентов из рандомизированных исследований [1] продемонстрировал, что окно успешного применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator, rtPA) может быть расширено до 4,5 часа после инсульта и что такие факторы, как возраст и степень тяжести (до 22 по NIHSS) инсульта, не оказывают отрицательного влияния на клинические преимущества rtPA. В последнем метаанализе [2] (исследования EXTEND, ECASS4-EXTEND и EPITHET) оценивалась возможность дальнейшего расширения терапевтического окна применения тромболизиса с использованием диффузионной нейровизуализации, когда длительность симптомов у пациента с инсультом составляет более 4,5 часа с момента начала инсульта или с момента пробуждения. У таких пациентов тромболизис продемонстрировал свою эффективность при применении в течение 9 часов с мо-

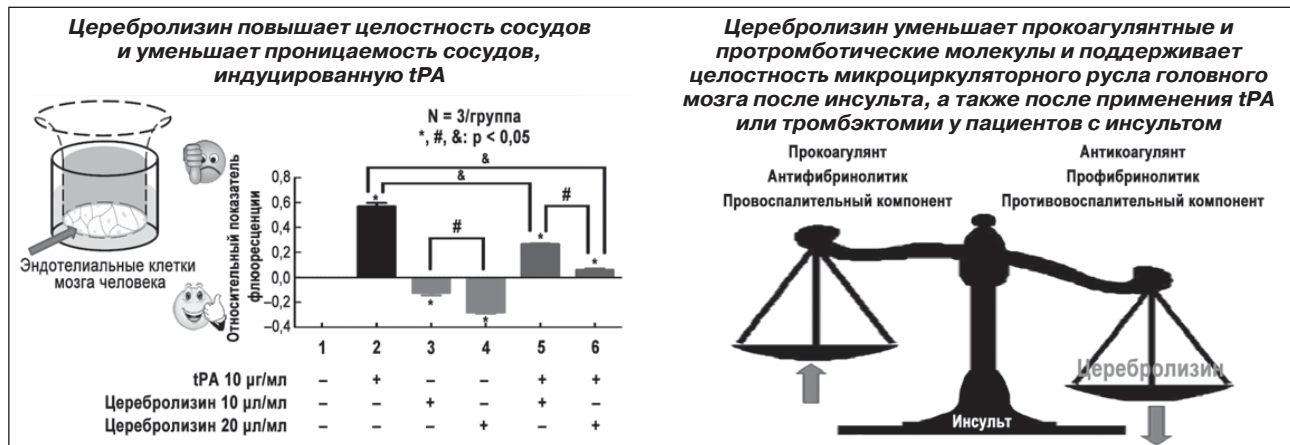


Рисунок 1. Механизмы, с помощью которых Церебролизин усиливает эффект реканализационной терапии

мента начала инсульта, если с помощью диффузной нейровизуализации было установлено, что ткань мозга подлежит восстановлению. Результаты были сопоставимы по возрасту, времени и показателям, полученным при оценке слоев крупных сосудов. Принимая во внимание эти положительные достижения, мы должны помнить о некоторых недостатках применения альтеплазы. Одной из основных проблем является увеличение частоты симптоматических внутричерепных кровоизлияний. Другой недостаток заключается в том, что tPA не всегда эффективен в случаях окклюзии крупных сосудов. Для таких пациентов методом выбора является тромбэктомия. Обычно (у 80 % пациентов) с целью эффективного устранения окклюзии крупного сосуда тромбэктомия комбинируется с применением tPA [3]. Однако исследования DAWN и DEFUSE 3 показали, что у некоторых пациентов применение вышеуказанных критериев нейровизуализации позволяет использовать тромбэктомию в течение до 24 часов после начала инсульта. Эти успешные попытки расширения терапевтического окна для реканализационной терапии позволяют нам лечить боль-

шее количество пациентов и, следовательно, являются основными вехами в оказании помощи при инсульте. Тем не менее есть некоторые существенные ограничения. Хотя окончательная степень реканализации достаточно четко коррелирует с клиническими исходами, не все пациенты, у которых реканализация была успешной, демонстрируют достаточную степень восстановления. Хотя реканализация при инсульте является обязательной (когда это возможно), во многих случаях ее все-таки недостаточно для клинического успеха. В случае применения tPA неудачи обусловлены несколькими факторами, и все они связаны с его отрицательным воздействием на микроциркуляцию. RtPA индуцирует проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к симптомной и бессимптомной геморрагической трансформации. Также было показано, что альтеплаза индуцирует отложение фибрина в микроциркуляторном русле. Это способствует блокированию нисходящего кровотока в микроциркуляторном русле, а также провоцирует провоспалительные процессы, которые еще больше усугубляют проницаемость ГЭБ. Во многих случаях эти

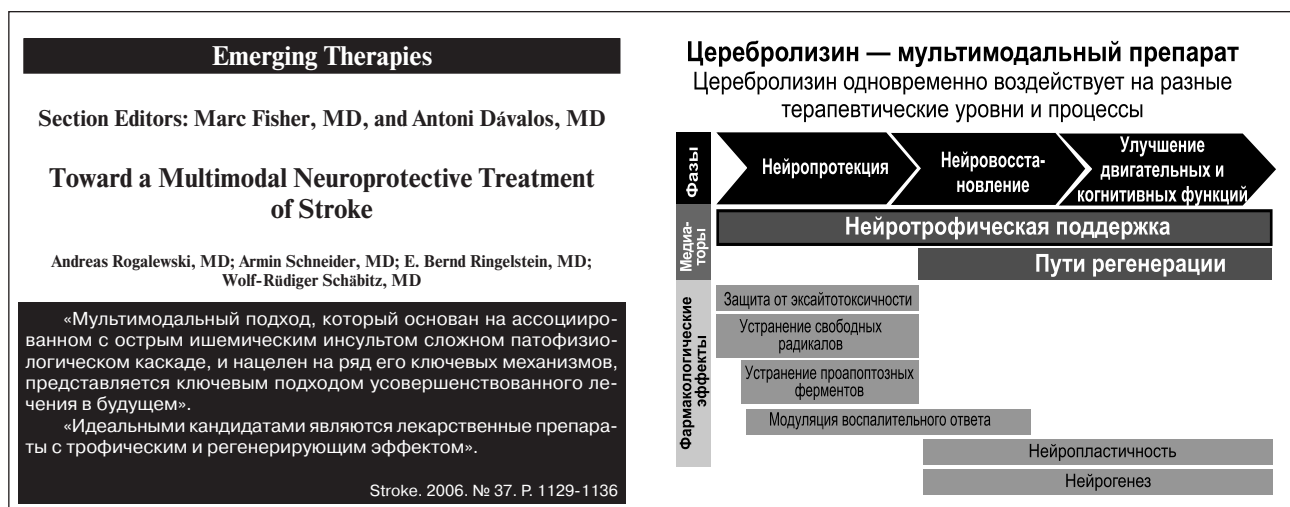


Рисунок 2. Для эффективной нейропротекции необходимы мультимодальные препараты с трофическими и регенеративными свойствами

побочные эффекты могут свести на нет преимущества успешной реканализации, которых удалось достичь в результате тромболитика и тромбэктомии.

N. Bornstein подчеркнул, что уже доступен для клинического применения дополнительный метод лечения, нейтрализующий эти побочные эффекты на уровне микроциркуляции, — применение Церebroлизина. Крупное исследование, которое провел Michael Chopp, продемонстрировало, что Церebroлизин уменьшает проницаемость ГЭБ, а также выработку в эндотелиальных клетках головного мозга человека провоспалительных цитокинов, которые обеспечивают проницаемость ГЭБ, индуцированную tPA и фибрином. Эти данные являются серьезным научным обоснованием для использования Церebroлизина в сочетании с tPA и тромбэктомией. Хотя перфузия мозговой ткани зависит от проходимости сосудов микроциркуляторного русла, а также от целостности и функциональности ГЭБ, защита и восстановление мозговой ткани зависят от сохранения или повторного открытия скрытых коллатеральных контуров и от восстановления кровотока во всей пораженной области. В качестве основного механизма, препятствующего восстановлению кровотока в нисходящем от основной окклюзии направлении, был выделен тромбоз нисходящих сосудов микроциркуляторного русла (ТНС), поскольку он может сохраняться даже после успешной реканализации. Риск и интенсивность ТНС связаны с наличием провоспалительных или прокоагулянтных изменений. Церebroлизин проявляет антикоагулянтные, противовоспалительные и профибринолитические свойства и является уникальным средством для улучшения стандарта реканализации (рис. 1).

Общая цель нейропротекции состоит в том, чтобы предотвратить гибель нейронов в зоне ишемической полутени независимо от реканализации. Помимо описанных здесь эффектов на уровне микроциркуляторного русла, Церebroлизин обеспечивает нейропротекцию, которая способствует ускоренному восстановлению пораженной ткани мозга. Это уникальная терапевтическая особенность, которая отсутствовала во многих прошлых исследованиях, где изучалось более 1000 потенциальных нейропротекторов. Причины такой неудачи широко обсуждались, но наиболее вероятными из них являются два фактора. Во-первых, недостаточная способность нейропротектора оказывать прицельное

воздействие из-за отсутствия коллатералей, доставляющих кровь к области ишемической полутени. Это может объяснить наличие слабого ответа или отсутствие такового у изучаемых нейропротекторов. Другая проблема связана с природой самих исследуемых препаратов. В основном это были молекулы (мономодальные соединения), действие которых нацелено на единый выбранный механизм сложных патофизиологических процессов, происходящих в результате ишемического инсульта. Эффективная нейропротекция, как мы понимаем ее сегодня, требует применения препаратов мультимодального действия с трофическими и регенеративными эффектами, таких как Церebroлизин, которые нацелены на целый ряд ключевых механизмов патофизиологического каскада (рис. 2).

В поддержку этого утверждения в настоящее время проводится новое клиническое исследование, в котором изучается неринетид (ESCAPE-NA1) [4] — многообещающий препарат, который ранее уже продемонстрировал нейропротективные эффекты на этапе доклинических исследований и в исследовании II фазы, включающем пациентов с ишемическим инсультом (стратифицированных по тромболитическому лечению), с сохранением коллатералей хорошей или умеренной степени выраженности (оценивались с помощью многофазной КТ-ангиографии). Неринетид достоверно не улучшал функциональную независимость (показатель по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) 0–2) в исследуемой популяции (по сравнению с плацебо), и результаты исследования дали основание предположить, что причиной отсутствия терапевтического эффекта был нейтрализующий эффект альтеплазы. Альтеплаза вызывала достоверное снижение уровня неринетида у всех пациентов, которым был проведен тромболитик, что приводило к ингибированию лечебного эффекта. Этот наиболее свежий пример исследования нейропротекции подтверждает важность как современных диагностических методов, так и выбора адекватных терапевтических средств для успешной нейропротекции при инсульте.

Список литературы

1. *Lancet*. 2014. № 384. P. 1929-1935.
2. *Lancet*. 2019 Jul 13. № 394(10193). P. 139-147.
3. *BMJ*. 2016. № 353. i1754.
4. *Lancet*. 2020 March 14. Vol. 395. Issue 10227. P. 878-887. ■

Zdravka Poljakovic

Neurological Intensive Care Unit, Department of Neurology, University Hospital Zagreb, Croatia

Роль Церebroлизина в случаях неудачной реканализационной терапии при тяжелом инсульте

Роль Церebroлизина в случаях неудачной реканализационной терапии у пациентов с тяжелым инсультом изучалась в исследованиях доктора Z. Poljakovic. Основной, но не всегда достижимой целью реканализации является быстрая реперфузия. Сбои процессов церебраль-

ной ауторегуляции, нарушения ГЭБ, гипоперфузия, повторная окклюзия, микрососудистая дисфункция, высокий исходный показатель по NIHSS, пожилой возраст и длительное промедление с началом лечения — все это ассоциируется с неудачными попытками репер-

фузии, которые наблюдаются в 40 % случаев. С другой стороны, иногда реперфузия достигается даже без реканализации. Также отмечены случаи, когда после успешной реканализации и реперфузии состояние пациентов все равно ухудшалось из-за повреждений, вызванных реперфузией. Наиболее опасное осложнение, являющееся причиной высокой смертности (до 40 %), — внутричерепное кровоизлияние. Прямые причины и факторы риска реперфузионного повреждения частично известны и включают бедность сети коллатералей, реперфузию гипоперфузированной мозговой ткани, низкий балл по ASPECT, высокий исходный балл по NIHSS и пожилой возраст. Все эти проблемные случаи неудачной реканализации и повреждений, вызванных реперфузией, требуют соответствующих вмешательств с применением безопасного дополнительного лечения. Одним из препаратов, которые рассматриваются на эту роль, является Церebroлизин. В недавно опубликованных работах [1, 2], включая метаанализ клинических исследований (Bornstein et al., 2017), Церebroлизин показал высокий профиль безопасности, а также эффективность в раннем восстановлении после инсульта.

В исследовании, в котором более углубленно изучалась реканализация, Церebroлизин использовался в качестве дополнительного средства при проведении тромболитика (исследование CERE-LYSE; Lang et al., 2013) [3]. Данное исследование продемонстрировало, что комбинированное лечение приводило к более быстрому восстановлению после инсульта, чем монотерапия альтеплазой. Такая картина наблюдалась при всех степенях тяжести инсульта, но у пациентов с наиболее тяжелой степенью инсульта (NIHSS 15–25) данный результат был наиболее выраженным (рис. 3). Церebroлизин продемонстрировал свою безопасность в комбинации с альтеплазой, вызывая более быстрое улучшение всех оцениваемых параметров эффективности (по сравнению с монотерапией tPA), и этот эффект был наиболее заметным на 10-й день лечения. Эффективность комбинации возрастала с увеличением степени тяжести инсульта.

В продолжение этих многообещающих результатов команда доктора Z. Poljakovic поставила цель изучить терапевтический потенциал Церebroлизина у пациентов с неудачной реканализацией (2A и менее балла по



Рисунок 3. Церebroлизин в сочетании с tPA ускоряет восстановление больных ишемическим инсультом

ТІСІ на контрольной ангиографии) и с высоким риском реперфузионного повреждения. Параметры этого проспективного исследования включали популяцию с показателем по NIHSS > 8 (инсульт умеренной и тяжелой степени), дозировку и схему применения Церебролизина согласно исследованию CERE-LYSE (30 мл/сут начиная с первых суток после инсульта, продолжительность лечения — минимум 14 и максимум 21 день), длительное наблюдение (до 12 месяцев), а также различные показатели исхода (функциональный исход, осложнения и смертность). Исследователи хотели проверить гипотезу о том, что Церебролизин улучшает исход у пациентов с тяжелым инсультом, у которых не наступает клиническое улучшение (> 2 балла по NIHSS) после реканализационной терапии (с использованием только

rtPA или tPA и тромбэктомии) в первые 24 часа после лечения. Исследование включало также контрольную группу пациентов. Группы были оптимально сбалансированы, с некоторыми различиями по этиологии инсульта и возрасту (пациенты основной группы были немного старше, и инсульт у них в большинстве случаев был кардиоэмболическим). Ранний функциональный результат, определяемый как оценка по mRS на 10–30-й день (при выписке) и на 90-й день (рис. 4), продемонстрировал различия показателей по mRS в порядковой шкале против различий в дихотомической шкале.

Наиболее выраженный эффект наблюдался в группе с показателем по mRS 3 (умеренная инвалидность, но пациент способен ходить без посторонней помощи), причем данный компонент качества жизни определял-

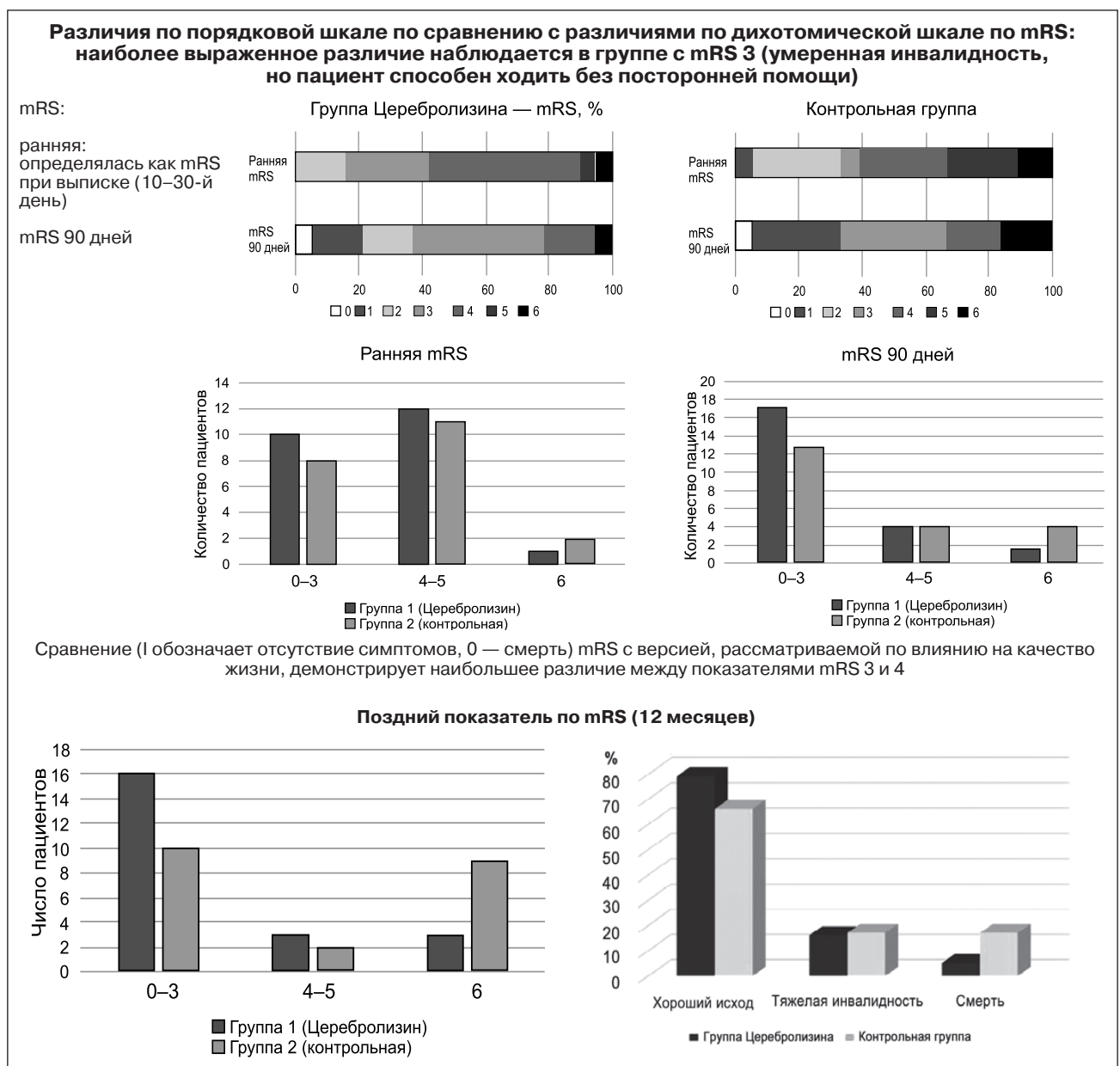


Рисунок 4. Влияние Церебролизина на функциональный исход и смертность пациентов с инсультом после неудачной реканализационной терапии и при профилактике реперфузионных повреждений

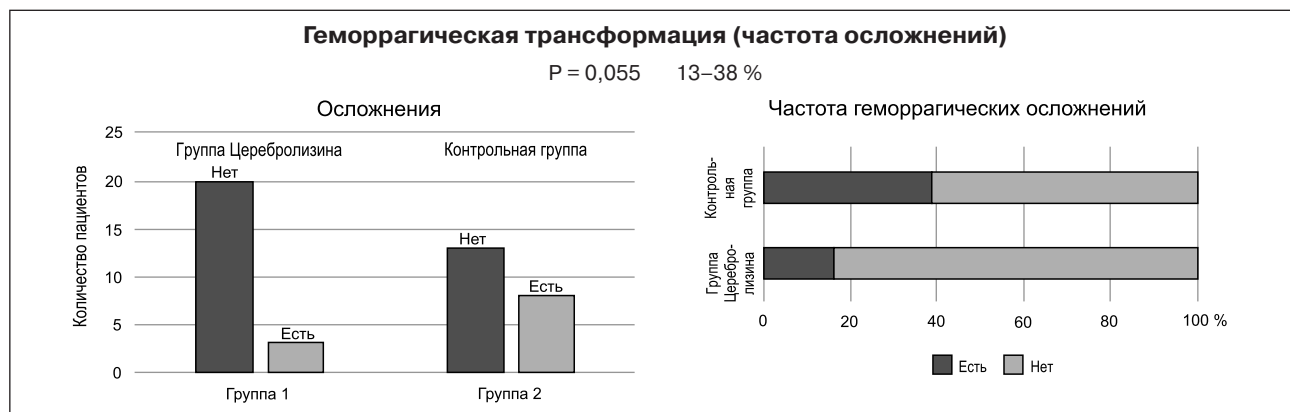


Рисунок 5. Церебролизин снижает скорость геморрагической трансформации у пациентов с неудачной реканализацией

ся как наиболее решающий дифференцирующий фактор (в соответствии с версией mRS, рассматриваемой по влиянию на качество жизни). Что касается поздней оценки по mRS (через 12 месяцев), то между основной и контрольной группами наблюдалась статистически достоверная разница в уровне смертности (13 против 43 % соответственно) (рис. 4). Самым важным осложнением, на которое обращали внимание Z. Poljakovic и ее соавторы при проведении исследования, была геморрагическая трансформация. Было продемонстрировано, что Церебролизин статистически достоверно снижает скорость геморрагических трансформаций (рис. 5). Обсуждая результаты исследования, Z. Poljakovic подчеркнула благоприятный профиль безопасности Церебролизина, его долгосрочное влияние на функциональные результаты и снижение уровня смертности, что может ассоциироваться с уменьшением как симптомной, так и бессимптомной геморрагической трансформации. Исследование подтвердило нейропротекторный профиль Церебролизина в качестве дополнения к реканализационной терапии в случаях неудачной реканализации и в профилактике реперфузионных повреждений.

В дальнейшем доктор Z. Poljakovic планирует изучить эффективность Церебролизина у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлия-

нием (САК) при его применении в качестве дополнения к внутрижелудочковому тромболизису. Этот вид осложнений является одним из самых неприятных для интервенционных неврологов и возникает после быстрого и полного устранения аневризмы. Наиболее частым вторичным осложнением у таких пациентов является вазоспазм и, как следствие, отсроченный ишемический неврологический дефицит, который можно устранить с помощью соответствующей нейропротективной терапии, например Церебролизин. Внутрижелудочковый тромболизис у пациентов с САК проводится в медицинском центре в Загребе. На сегодняшний день Церебролизин использовался в трех таких случаях с очень хорошими предварительными результатами (достоверное уменьшение диффузного отека через 24 часа и быстрое снижение объема кровоизлияния в субарахноидальном пространстве). Этот успех позволил запланировать специальное клиническое исследование, и в настоящее время уже все готово для начала его проведения.

Список литературы

1. *Neurol. Sci.* 2018 Apr. № 39(4). P. 629-640.
2. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2019 Oct. № 10(4). P. 576-581.
3. *Int. J. Stroke.* 2013 Feb. № 8(2). P. 95-104. ■

Natan Bornstein

Tel-Aviv Faculty of Medicine/Neurology, Shaare-Zedek Medical Center, Brain Division, Tel-Aviv, Israel

Нейропротекторные эффекты Церебролизина при тромболизисе и тромбэктомии: научное обоснование и клиническое применение

Фармакологический профиль Церебролизина совершенствовался на протяжении многих лет, и были получены убедительные доказательства безопасности и эффективности данного препарата в острой и подострой фазах инсульта. Доктор N. Bornstein в своем докладе сделал обзор наиболее важных результатов клинических исследований, проведенных на сегодняшний день. В исследование CASTA, в проведе-

нии которого участвовал доктор N. Bornstein, были включены 1070 пациентов с острым ишемическим инсультом разной степени тяжести [1]. Пациентам в первые 12 часов после начала острого ишемического инсульта назначали Церебролизин в дозе 30 мл/сут, который продолжали применять в течение 10 дней. Комбинированная конечная точка (состоящая из mRS, NIHSS и индекса Бартел на 90-й

день) исследования была нейтральной. Тем не менее дальнейший анализ продемонстрировал важные клинические результаты. Прежде всего, чем более легкой была степень инсульта, тем менее выраженным был наблюдаемый лечебный эффект. В то же время анализы результатов в подгруппах пациентов с более тяжелым инсультом (исходный показатель по NIHSS > 12 и > 17) продемонстрировали достоверный терапевтический эффект Церебролизина, что позволило говорить о потенциале данного препарата в поддержке ранней мобилизации пациентов, перенесших инсульт. Такое же явление наблюдалось при анализе безопасности. У пациентов, получавших Церебролизин (подгруппа NIHSS > 12), суммарный уровень

смертности составил 10,5 % по сравнению с 20,2 % в группе плацебо (рис. 6).

Эти значимые результаты в отношении безопасности и эффективности позволяют предположить, что в будущих исследованиях следует изучить сочетание стандартных методов лечения (например, реканализации, ранней мобилизации и реабилитации) с применением Церебролизина.

В дополнение к нарушениям физической активности и двигательных функций у пациентов с инсультом наблюдаются серьезные когнитивные, эмоциональные, коммуникационные и личностные изменения, которые часто приводят к депрессии. Этот нефизический компонент инвалидности час-

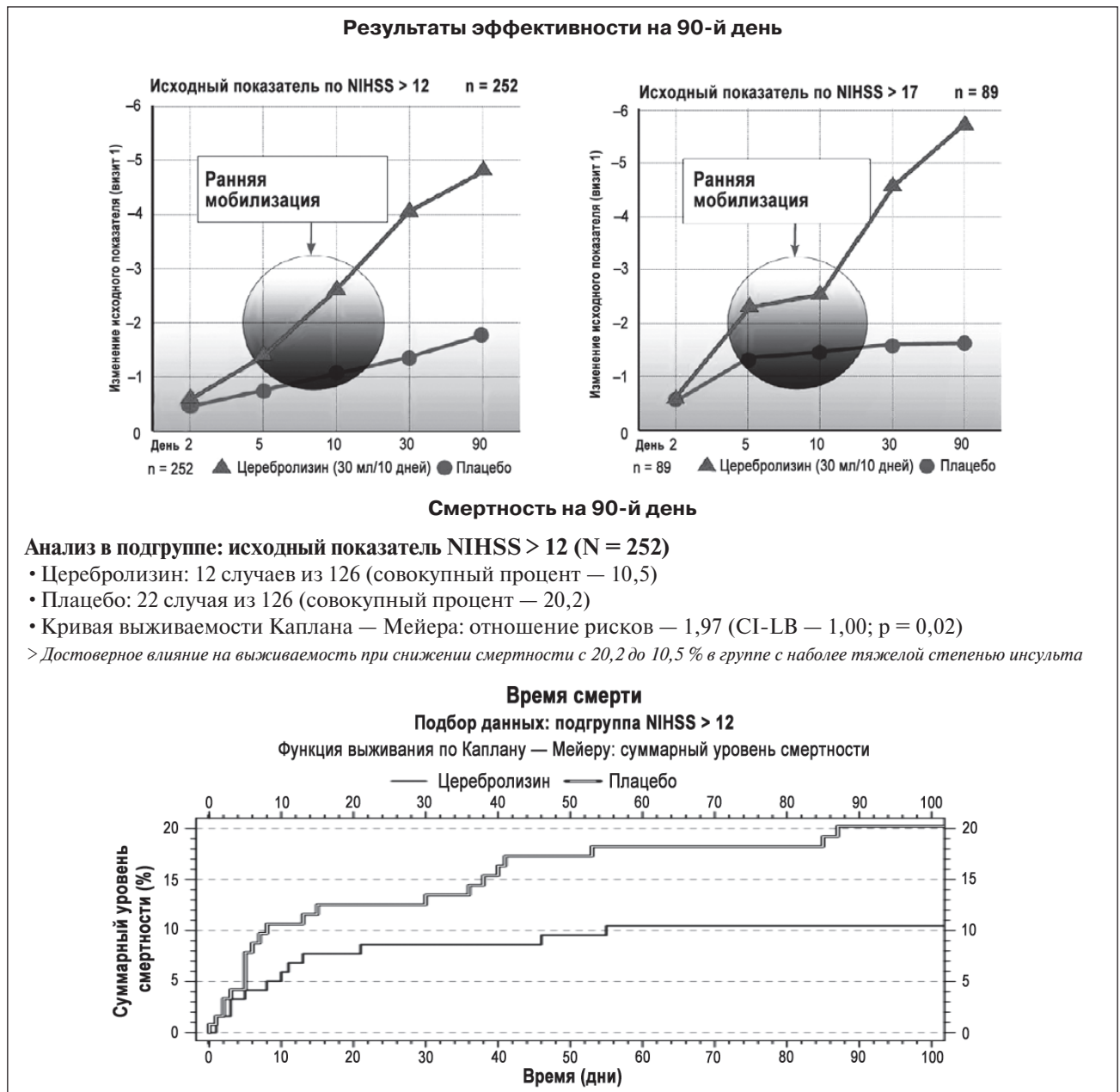


Рисунок 6. Результаты исследования CASTA продемонстрировали улучшение исходов у пациентов с более тяжелой степенью инсульта при применении Церебролизина и безопасность данного препарата

то игнорируется в клинике, несмотря на то, что он оказывает огромное влияние на качество жизни пациента после инсульта. Поэтому было важно выяснить, может ли Церебролизин способствовать улучшению восстановления пациентов, перенесших инсульт, в том числе вызывая уменьшение нарушений, отличных от физических. Целью исследования CARS было прояснение этого вопроса наряду с изучением влияния Церебролизина (в дозе 50 мл/сут в течение 21 дня) на восстановление двигательных функций [2]. Помимо подтверждения положительного эффекта Церебролизина на функциональное восстановление (шкалы ARAT, mRS, NIHSS, индекс

Бартел) исследование продемонстрировало его достоверное влияние на снижение частоты депрессии среди пациентов основной группы по сравнению с группой плацебо (рис. 7).

В дополнение к этому благоприятному фармакологическому профилю в кокреновском обзоре шести исследований Церебролизина при сосудистой деменции было продемонстрировано его влияние на уменьшение когнитивных нарушений после инсульта при применении в дозах от 10 до 30 мл в сутки [3]. Безопасность Церебролизина была сопоставима с плацебо, что позволяет предположить благоприятное соотношение риска и пользы у пациентов с сосудистой деменцией

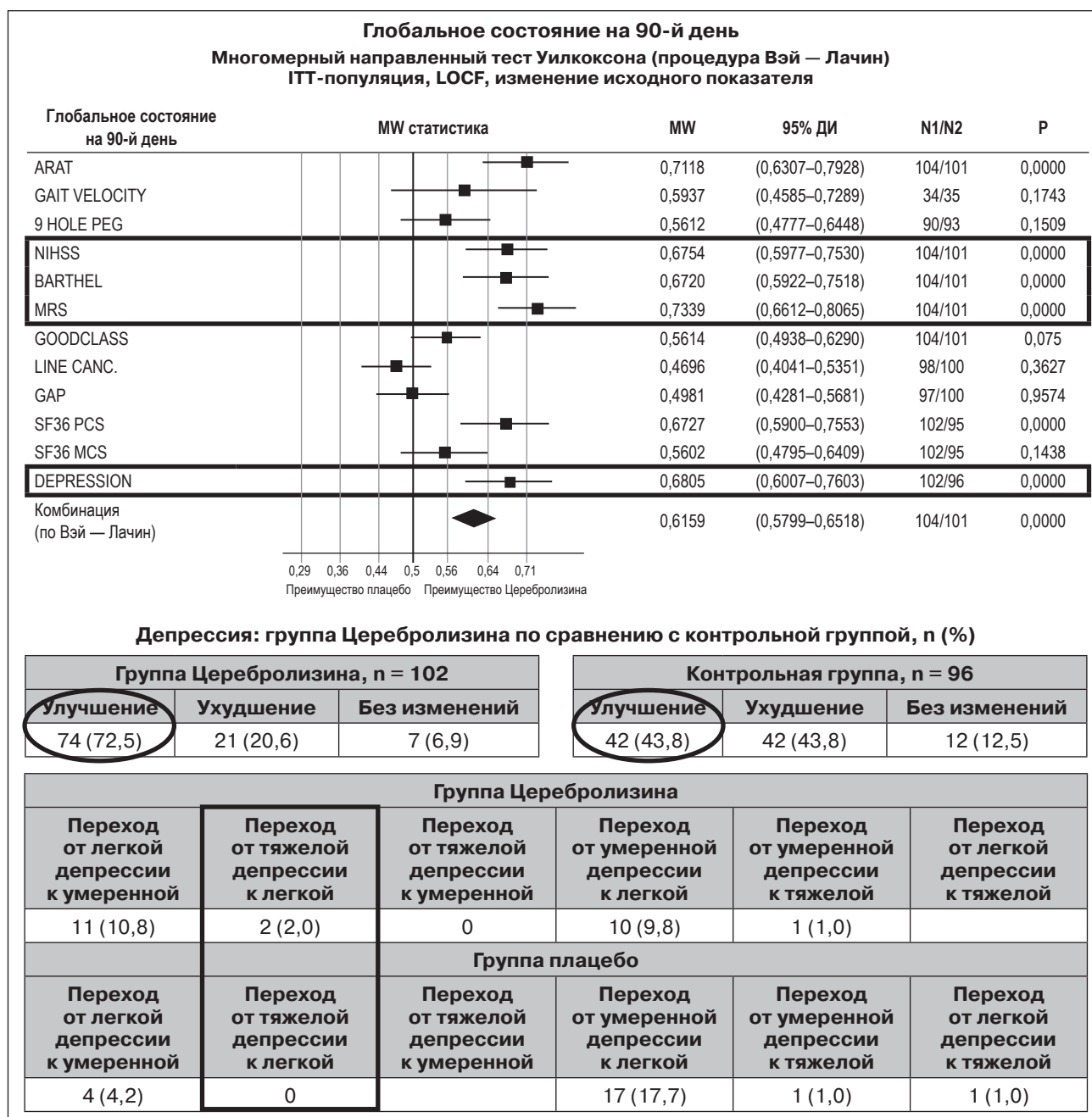


Рисунок 7. Церебролизин достоверно улучшает функциональные исходы и снижает уровень депрессии у пациентов, проходящих реабилитацию двигательных функций

легкой и средней степени. Резюмируя имеющиеся на сегодняшний день результаты всех исследований, в которых изучалось применение Церебролизина для лечения деменции, N. Bornstein предположил, что Церебролизин сочетает в себе симптоматическое действие с долгосрочными эффектами лечения. Он улучшает когнитивные функции на ранних стадиях болезни Альцгеймера (БА) при применении в более низких дозах (10–30 мл). В более высоких дозах (60 мл) Церебролизин улучшает поведенческие симптомы (на более поздних стадиях БА). Было показано, что при использовании вместе с симптоматическим лечением БА Церебролизин так же эффективен, как и ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ), и, кроме того, он был безопасным и хорошо переносился, в том числе и в сочетании с ИХЭ.

Важно отметить, что Церебролизин был эффективен как в стационарных, так и в амбулаторных условиях и как инъекционный препарат имел лучший комплайенс, чем препараты для перорального приема. Этот благоприятный фармакологический профиль Церебролизина, сочетающий улучшение

функциональных результатов с улучшенным качеством жизни, способствовал началу нового исследования, инициатором которого выступил N. Bornstein, в медицинском центре «Шаарей-Цедек» в Тель-Авиве. Цель исследования — оценить эффективность Церебролизина в качестве дополнения к проведению тромболитической и тромбэктомии, уделив основное внимание постинсультной депрессии и снижению когнитивных функций. В данное исследование будут включены до 50 пациентов, а пациенты основной группы будут получать Церебролизин в суточной дозе 30 мл в течение 7 дней. Когнитивные параметры будут оцениваться на 90-й день с помощью Монреальской когнитивной шкалы и гериатрической шкалы депрессии. Все пациенты будут получать стандартизированное постинсультное лечение.

Список литературы

1. *Stroke*. 2012 Mar. № 43(3). P. 630-6.
2. *Cochrane Systematic Review. Intervention Version published: 31 January 2013*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008900.pub2>
3. *Stroke*. 2016 Jan. № 47(1). P. 151-9. ■

Ответы на вопросы слушателей

Сессия вопросов и ответов началась с вопроса об оптимальном временном окне для назначения Церебролизина в контексте лечения острого инсульта и применения данного препарата в качестве дополнения к реканализационной терапии. Доктор Z. Poljakovic в своем ответе высказала предположение, что оптимальным является назначение Церебролизина как можно раньше, насколько это возможно, в том числе в машине скорой помощи. Она объяснила, что в исследовании, проводимом под ее руководством, Церебролизин вводили через 24 часа, а не раньше, лишь для того, чтобы убедиться, что реканализация действительно была неудачной. Однако в повседневной клинической практике имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что чем раньше начато лечение Церебролизином, тем более выражены его терапевтические преимущества для пациента.

В следующем вопросе доктор N.V. Ramani попросил обосновать назначение Церебролизина в случаях, когда rtPA нельзя использовать из-за позднего поступления пациента в отделение или из-за неприемлемости такого лечения. Доктор Z. Poljakovic ответила, что Церебролизин следует использовать в любом случае, независимо от статуса реканализации, поскольку его фармакологический профиль воздействует как на немедленные, так и на отсроченные компоненты сложных патофизиологических последствий инсульта. В частности, нейропротекторные, противовоспалительные и нейрорегенеративные свойства Церебролизина могут помочь в случаях, когда реканализационная терапия потерпела неудачу или была недоступна, как было указано в исследовании, представленном Z. Poljakovic.

Следующий вопрос касался возможности применения нейропротекторных препаратов для расширения терапевтического окна для rtPA. Например, использование Церебролизина в машине скорой помощи теоретически может обеспечить более безопасное введение альтеплазы в течение более продолжительного временного интервала, чем тот, который утверджен в настоящее время. Доктор Z. Poljakovic согласилась с этими рассуждениями. Мы часто теряем время на ожидание результатов диагностических методов, и, следовательно, идея использования Церебролизина до принятия решения о реканализационной терапии вполне оправдана. Однако расширение временного интервала для тромболитической терапии с использованием нейропротекторных препаратов требует соответствующих клинических данных, которые в настоящее время отсутствуют.

Доктору N. Bornstein был задан вопрос о том, какой стандарт для определения состояния коллатералей у пациента является наилучшим для применения в качестве критериев исключения и включения в исследования. В настоящее время наилучшим стандартом в этом случае является многофазная КТ-ангиография, поскольку она позволяет наиболее точно оценить коллатеральный кровоток у пациентов с инсультом. После более чем 30-летнего опыта клинических исследований в области нейропротекции мы понимаем, что основной проблемой была неудачная доставка препарата к месту его предполагаемого действия — зоне ишемической полутени. Таким образом, удовлетворительное состояние коллатералей является важным критерием включения в будущие исследования нейропротекторных препаратов.

N. Bornstein также прокомментировал расширение временного окна тромболитической терапии. В медицинском цен-

тре, где он работает, для определения, возможности применения позднего тромболитика у конкретного пациента используется протокол для «инсульта пробуждения» с отличными результатами и без дополнительных проблем с безопасностью. Применение Церebroлизина в качестве дополнения к этому протоколу приветствуется, поскольку он может обеспечить дополнительную пользу при применении протоколов позднего тромболитика.

Следующий вопрос был адресован доктору **Z. Poljaković** касательно применения **mRS 0–3** вместо **mRS 0–1** или **0–2**, которые чаще используются в качестве точек отсечения для положительного функционального исхода в исследованиях инсульта. **Z. Poljaković** отметила, что применение дихотомических шкал вместо порядкового подхода является вопросом исторического выбора, но этот выбор не обязательно является лучшим. Что следует считать хорошим результатом у пациентов, перенесших инсульт, — вопрос спорный. По мнению **Z. Poljaković**, поскольку **mRS 3** свидетельствует о том, что пациент способен самостоятельно передвигаться, это последняя точка на шкале **mRS**, четко связанная с улучшением качества жизни после лечения. Разница между **mRS 3** и **mRS 4** часто считается наибольшей с точки зрения качества жизни после инсульта. Это причина того, почему **mRS 3** была использована в качестве положительной точки в исследовании, проводимом **Z. Poljaković**. Доктор **N. Bornstein** подтвердил, что в настоящее время подход опроса пациента для оценки хорошего клинического исхода рассматривается в качестве необходимой смены парадигмы в лечении инсульта. Прислушиваться к тому, что пациент говорит о качестве своей жизни, важнее, чем просто проводить техническую оценку его статуса по шкале исходов.

Далее был задан вопрос о том, использовалась ли в исследовании доктора **Z. Poljaković** ранняя реабилитация. **Z. Poljaković** ответила, что у всех пациентов применялись стандартные протоколы лечения, однако не у

всех ранняя реабилитация проводилась в медицинском центре, где она работает. Это зависело от состояния пациента при выписке: например, те пациенты, у которых отсутствовала способность к самообслуживанию, проходили реабилитацию в специализированном институте реабилитации.

Следующий вопрос затрагивал потенциальные проблемы безопасности лечения Церebroлизин, если таковые имеются. **N. Bornstein** отметил, что на протяжении всех клинических исследований, завершённых к настоящему времени, ни в одном протоколе лечения не было указано каких-либо опасений касательно применения Церebroлизина. Во всех рандомизированных клинических испытаниях профиль безопасности был идентичен профилю плацебо. **Z. Poljaković** согласилась с этим утверждением и добавила, что работать с Церebroлизин, очень удобно, поскольку можно не беспокоиться о его безопасности при исследованиях в различных персонализированных протоколах, как того требует клиническая практика для каждого отдельного пациента.

Доктор **Bornstein** также прокомментировал раннюю реабилитацию как концепцию. Действующие руководства требуют проведения реабилитации у всех пациентов, кроме тяжелых, уже через 24 часа после развития инсульта. Данные исследования **Lang** (комбинация Церebroлизина с **rtPA**) показывают, что добавление Церebroлизина в очень раннем периоде может ускорить функциональное восстановление и обеспечить более раннюю реабилитацию (или раннюю мобилизацию). Это просто еще один аргумент в поддержку идеи использования тромболитика вместе с Церebroлизин.

Лекторы поблагодарили слушателей за активное участие и попросили их следить за дальнейшими новостями об исследованиях Церebroлизина в различных клинических протоколах, включая комбинированную терапию, а также монотерапию для нейропротекции и восстановления после инсульта. ■

УДК 616.71-009.7

Орос М.М., Вансович О.С.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Нейроінфекція та нейропатичний біль

Резюме. Стаття присвячена питанням менеджменту нейропатичного болю у пацієнтів із нейроінфекцією, зокрема з герпесвірусною інфекцією та нейробореліозом. Приділено увагу застосуванню антиконвульсантів. Підкреслено доцільність їх використання з самого початку нейропатичного болю для зменшення гострого компонента больового синдрому. Відповідно до всіх світових рекомендацій, для лікування нейропатичного болю препаратами вибору є габапентин та прегабалін.

Ключові слова: нейроінфекція; постгерпетична невралгія; нейробореліоз; хронічний біль; прегабалін (Габана)

Актуальність

Нейропатичний біль (НБ) — це гострий чи хронічний біль, викликаний ушкодженням периферичної і/або центральної нервової системи при розвитку дисфункції ноцицептивної та антиноцицептивної систем. Патологічною основою нейропатичного болю є гіперзбудливість нейронів, що виникає внаслідок пластичних змін у структурах, пов'язаних із проведенням і обробкою ноцицептивних сигналів. Таким є біль при діабетичній нейропатії, постгерпетичній невралгії і невралгії трійчастого нерва. Нейропатичний біль підсилюється вночі, послаблюється під час рухів. Характерні й інші прояви сенсорної нейропатії: оніміння, печіння, парестезії. Часто — підвищена реакція на больове подразнення (гіпералгізія) або доторкання (гіперестезія), а також сприйняття не больового подразнення як больового (алодінія). Гіперестезію, гіпералгізію та алодінію об'єднують терміном «гіперпатія». Із метою верифікації нейропатичного болю проводиться оцінка чутливості (вібраційної, тактильної, температурної) або електронейроміографія.

Поширеність НБ у популяції пацієнтів із хронічним болем оцінювали переважно на підставі досліджень спеціалізованих центрів у різних країнах (Великобританія, США, Франція, Бразилія), згідно з якими поширеність хронічного болю з нейропатич-

ними характеристиками оцінюють у діапазоні 7–10 % (Torrance N. et al., 2006; Bouhassira D., Attal N., 2011). Імовірно, поширеність НБ буде збільшуватися внаслідок глобального старіння населення, підвищення захворюваності на цукровий діабет, поліпшення виживаності хворих онкологічного профілю після хімотерапії. Хронічний НБ частіше відмічають у жінок (8 % проти 5,7 % у чоловіків) і пацієнтів віком > 50 років (8,9 % проти 5,6 % осіб віком < 49 років) із найчастішим ураженням нижньої ділянки спини і нижніх кінцівок, ший і верхніх кінцівок (Bouhassira D. et al., 2008). Найчастішою причиною хронічного НБ є, імовірно, болісні поперекові та шийні радикулопатії. Відповідно до цих даних, проведене у Німеччині обстеження > 12 тис. пацієнтів із хронічним болем як ноцицептивного, так і нейропатичного типу показало, що у 40 % осіб наявні принаймні деякі характеристики НБ (печіння, оніміння, поколювання), особливо в пацієнтів із хронічним болем у спині та радикулопатією (Freynhagen R. et al., 2006).

Нейропатичний біль поділяється на периферичний та центральний.

Периферичний нейропатичний біль, пов'язаний з травмою та пошкодженням нерва, поділяється на біль травматичної етіології, компресійної етіології та інфекційної етіології. Також є алгічні форми нейропатії та змішані причини.

У цій статті ми хочемо виствітлити виникнення нейропатичного болю інфекційної етіології. Дві найбільш часті інфекційні причини виникнення болю — вірус герпесу та нейробореліоз.

Постгерпетична невралгія (ПГН) — найбільш часте ускладнення *Herpes zoster*, що спостерігається у 10–20 % пацієнтів. Для цього ускладнення характерна пряма кореляція частоти розвитку і тривалості ПГН із віком. Понад 50 % пацієнтів із ПГН старші за 60 років, 75 % відносяться до вікової групи понад 75 років. Половина пацієнтів із ПГН віком понад 60 років відчувають постійний біль протягом більше 6 міс. проти 10 % хворих у віковій групі 30–50 років [6].

Найчастіше постгерпетичний біль визначають як біль, що зберігається більше ніж 3–4 міс. Інші дослідники використовують це поняття в більш ранніх стадіях захворювання. Звідси суперечливість відомостей про частоту розвитку ПГН. У випадках визначення ПГН як болю, що зберігається 3–4 тижні після загоєння висипу, поширеність його становить 8 %. Коли біль зберігається протягом 2 міс., його частота дорівнює 4,5 % [7]. Постійний біль протягом 1 міс. після висипу відчувають до 15 % нелікованих пацієнтів, близько 25 % (4 % від загальної кількості) пацієнтів відзначають збереження болю протягом року [8].

До основних факторів ризику виникнення ПГН відносять вік, жіночу стать, наявність болю в продромальний період, вираженість гострих шкірних висипань, тяжкість болю в гострому періоді.

Усі ці фактори взаємозалежні, тому більшість пацієнтів віком 50 років і старше відчувають тяжкий, нестерпний біль і мають значні шкірні висипання від гострого *Herpes zoster*, що набагато частіше призводить до ПГН.

Механізм розвитку ПГН до кінця не відомий, але ясно, що пошкодження нерва викликане запаленням у гострому періоді *Herpes zoster*. Поява нейропатичного болю обумовлена порушенням взаємодії ноцицептивних й антиноцицептивних систем, механізмів контролю збудливості ноцицептивних нейронів у ЦНС.

ПГН займає третє місце за частотою серед всіх типів нейропатичного болю і поступається в цьому тільки болям у нижній частині спини і діабетичній нейропатії.

Це ускладнення зазвичай супроводжується безліччю соматосенсорних розладів, включаючи дизестезію (неприємні патологічні відчуття, які можуть бути спонтанними або викликаними), алодинію (біль, викликаний зазвичай нешкідливим стимулом типу легкого контакту) і гіпералгію (біль перебільшеної інтенсивності у відповідь на звичайне болісне подразнення).

ПГН прямо впливає на різні сторони життя пацієнтів, особливо похилого віку:

- 1) фізичний стан — хронічна втома, зниження маси тіла, фізичної активності, інсомнія;
- 2) психічний стан — занепокоєння, тривога, депресія, утруднення концентрації уваги;

3) соціальний статус — зниження соціальної активності, зміна соціальної ролі;

4) щоденне функціонування — одягання, прийняття душу, їжа та ін.

В одному з досліджень було показано, що 59 % пацієнтів, які страждають від ПГН, відчували обмеження в повсякденній активності протягом більше ніж 16 років [9].

Лікувальна тактика при *Herpes zoster* включає два основні напрямки: протівірусну терапію і купірування нейропатичного болю.

Найбільш широке застосування знайшли такі специфічні протигерпетичні препарати, як ацикловір, фамцикловір і валацикловір, які, будучи нуклеозидними аналогами, блокують вірусну реплікацію. Важливо, що протівірусне лікування проявляє найвищу активність, якщо призначене протягом 72 годин від початку герпетичних висипань. У порівняльному дослідженні ацикловіру й валацикловіру показана еквівалентна ефективність щодо скорочення тривалості нейропатичної ПГН [10]. В іншому клінічному випробуванні встановлена терапевтична еквівалентність фамцикловіру й валацикловіру для неускладненого герпесу [11].

Слід звернути увагу на те, що при оперізуючому герпесі потрібно своєчасне проведення протівірусної терапії в адекватній дозі, з обов'язковим парентеральним введенням препаратів, особливо у тяжких випадках, що розвинулися на тлі порушень імунної системи. Так, ацикловір необхідно вводити дорослим і дітям віком понад 12 років внутрішньовенно по 5–10 мг/кг 3 рази на день (кожні 8 год). Курс лікування в середньому становить 5 днів, плюс 3 дні після зникнення герпетичної висипки. Виявлено, що така комбінація ефективніша від монотерапії протівірусними препаратами, особливо для лікування гострого болю й корекції різних аспектів якості життя пацієнтів. Комбінація ацикловір + преднізолон значно швидше усуває гостру невралгію і повертає пацієнта до звичайного життя. Щодо нейропатичного болю при ПГН, то в даний час виділяють 5 основних груп лікарських засобів: антиконвульсанти, трициклічні антидепресанти, пластир з лідокаїном, капсаїцин, опіоїдні анальгетики.

Габапентин і прегабалін — два антиконвульсанти, що найбільш часто використовуються для купірування нейропатичного болю, пов'язаного з ПГН. Препарати частіше застосовуються на початку розвитку ПГН для зменшення гострого компонента нейропатичного болю.

Препарати з доведеною ефективністю (клас А) — терапія першої лінії:

1) габапентин 1200–3600 мг/день, прегабалін 150–600 мг/день. Більш ефективна комбінація габапентину і морфіну, ніж їх роздільне застосування; прегабалін більш ефективний в монотерапії;

2) трициклічні антидепресанти — індивідуальні дози 10–250 мг/день під контролем їх концентрації в плазмі крові;

3) лідокаїн 5% місцево — до трьох пластирів на день (особливо для літніх);

4) селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну (СІЗЗН) — венлафаксин 200–225 мг/день, дулоксетин 60–120 мг/день.

Терапія другої лінії (клас В):

1) опіоїди (оксикодон 40–60 мг/день, трамадол), СІЗЗН, ламотриджин;

2) антиаритміки (мексилетин 450–750 мг/день — побічні ефекти з боку серця і шлунково-кишкового тракту), капсаїцин, СІЗЗН (пароксетин, флуоксетин, циталопрам).

Не отримано доказів щодо карбамазепіну, топірамату й окскарбазепіну. Установлено негативний результат застосування декстрометорфану й мемантину (антагоністів NMDA); показана неефективність низьких доз СІЗЗН (75 мг венлафаксину і 20 мг дулоксетину).

За даними кокрейнівського огляду 2019 року «Прегабалін при нейропатичному болю в дорослих», застосування високих доз прегабаліну збільшувало ефективність лікування постгерпетичної невралгії.

При болях після оперізувального лишая в 3 із 10 осіб біль зменшувався наполовину або більше при застосуванні прегабаліну в дозі 300 мг або 600 мг на добу, у 2 із 10 — при прийомі плацебо.

Біль зменшувався на третину або більше у 5 із 10 осіб при застосуванні прегабаліну в дозі 300 мг або 600 мг щодня, у 3 із 10 — при прийомі плацебо (табл. 1) [13].

У даний час акцент робиться на профілактиці герпетичної інфекції і ПГН. Все ширше застосовується вакцинація населення, особливо літніх осіб. Зниження смертності спостерігалось в усіх вікових групах до 50 років, але найбільша зміна (на 92 %) відзначена серед дітей від 1 до 4 років. Отримані в США дані підтверджують ефективність загальної вакцинації від вітряної віспи, що слід взяти на озброєння і в інших країнах [12].

Підсумовуючи отримані дані, важливо наголосити на необхідності призначення в гострому пері-

оді *Herpes zoster* противірусної терапії, особливо в перші 72 год появи герпетичних висипань. Важливо пам'ятати про обов'язковість проведення повного курсу їх парентерального введення. У групі ризику пацієнтів старшого віку найбільш ефективним є використання комбінації противірусних препаратів і кортикостероїдів.

Таким чином, до препаратів першого вибору з високим рівнем доказовості в лікуванні гострої, підгострої і хронічної ПГН відносяться сучасні антиконвульсанти: габапентин і прегабалін. Відповідно до даних про можливість запобігання розвитку ПГН за допомогою цих препаратів максимально раннє призначення прегабаліну (Габани) в комбінації з противірусною терапією не тільки забезпечує ефективне купірування інфекційного процесу, а й дозволяє запобігти розвитку такого грізного ускладнення оперізувального лишая (*Herpes zoster*), як постгерпетична невралгія.

Іншою найбільш поширеною інфекційною причиною нейропатичного болю є нейробореліоз.

Частота хвороби Лайма (ХЛ) в різних областях залежить від частоти виявлення кліщів, які переносять борелії (від 0 до 40 %), та способу життя населення. Хворобу викликає приблизно 1 укус кліща з 50. Через подорожі та довгий латентний період пізніх стадій хвороби пацієнти з хворобою Лайма можуть зустрічатися в будь-якій точці Європи. Унаслідок потепління кліщі живуть у більш північних районах, ніж це було раніше. Про хворобу Лайма повідомляли у Північній Америці, по всій Європі та в частині Азії.

Збудником хвороби Лайма є спірохета *Borrelia burgdorferi sensu lato* та її підвиди. У Європі найпоширеніші такі види: *B. afzelii*, *B. garinii* і *B. burgdorferi sensu stricto*, а також недавно описані *B. bavariense* і *B. spielmanii*. У США майже всі випадки спричинені *B. burgdorferi sensu stricto*. Нові та потенційно патогенні види борелій, які знайшли у кліщів, це *B. valaisana* з групи *B. burgdorferi s.l.* і *B. miyamotoi* з групи поворотних гарячок. Борелії переносяться дорослими кліщами та німфами, яких складніше виявити. Личин-

Таблиця 1

Добова доза прегабаліну, мг	Кількість досліджень	Кількість учасників	Прегабалін, %	Плацебо, %
<i>Зниження інтенсивності болю на 30 %</i>				
300	3	589	50	25
600	3	537	62	24
600 (≥ 8 тижнів)	2	356	58	21
<i>Зниження інтенсивності болю на 50 %</i>				
150	4	699	24	13
300	4	713	32	13
300 (≥ 8 тижнів)	3	535	30	11
600	4	732	41	15
600 (≥ 8 тижнів)	3	551	39	14

Таблиця 2

А. Клінічна ймовірність наявності захворювання до проведення тесту					
В. Ендемічна серопозитивність		> 80 % ¹	20–80 % ²	< 20 % ³	С. Ймовірність наявності захворювання після проведення тесту в серопозитивного пацієнта
	5 %	96 %	61–96 %	< 61 %	
	15 %	94 %	49–94 %	< 49 %	
	30 %	90 %	37–90 %	< 37 %	
	45 %	87 %	30–87 %	< 30 %	

Примітки: у досліджуваній ситуації передбачається, що серологічний тест має чутливість 0,95 і специфічність 0,90. Оцінка клінічної ймовірності наявності захворювання до проведення тесту: ¹ – > 80 % – укусу кліща супроводжується еритемою та лімфоцитарним менінгітом; ² – 20–80 % – у пацієнта з ендемічної зони спостерігається лімфоцитарний менінгіт або моноартрит; ³ – < 20 % – у пацієнта з неендемічних регіонів без спостережуваних укусів кліща відзначаються неспецифічні симптоми, наприклад втома та дифузний міофасціальний біль. Автори та власники авторських прав: Peter Wahlberg, Dag Nyman. Duodecim Medical Publications Ltd.

ки рідко діють як переносники борелій. У більшості випадків спочатку інфекція не викликає жодних симптомів. Інфекція розвивається повільно, у проміжку між 12 та 72 годинами після укусу. Повторне зараження може викликати повторне захворювання, оскільки інфікування бореліями не веде до формування імунітету.

Збудник нейробореліозу поширюється лімфогенним, гематогенним і периневральним шляхами та уражає ЦНС. Це спричиняє каскадну систему реакцій з апоптозом дефектних нейронів. Продукти розпаду нейротканини, які імунна система не розпізнає, стають нейроспецифічними антигенами, що запускають аутоімунні механізми патогенезу нейробореліозу. Різноманітність клінічних виявів захворювання ускладнює своєчасну діагностику і, як наслідок, лікування. Ранній нейробореліоз є найбільш поширеною клінічною формою дисемінованої інфекції, він виникає через 6 місяців після укусу, часто вже на стадії мігруючої еритеми. Інфекція пошкоджує периферичні та черепні нерви, найчастіше у вигляді аксонального мононевриту, але також у вигляді невриту, вражаючи плечове і попереково-крижове сплетення, до цих симптомів можуть додаватися артритичні прояви та ураження суглобів, дерматоміозит, поліміозит; рідко Лайм-артрит зустрічається в декількох суглобах одночасно. При ураженні ЦНС інфекція проявляється як менінгіт з незначними симптомами або як болісний менінгорадикуліт (синдром Баннварта). Рідкісною, але важливою формою гострого бореліозу є церебральний васкуліт, що пов'язаний із порушеннями кровообігу і викликає транзиторні ішемічні атаки або симптоми інсульту. На діагностування бореліозу може наштовхнути плеоцитоз у цереброспинальній рідині (ЦСР). Енцефаліт, який виявляють на МРТ, або мієліт, що проявляється симптомами, виникає у менше ніж 10 % пацієнтів із нейробореліозом. Параліч лицевого нерва, спричинений борелією, є формою периферичного нейробореліозу; приблизно двоє з трьох пацієнтів мають лімфоцитарний менінгіт. Необхідне негайне протимікробне лікування. Його треба диференціювати з паралічем Белла, який по-

требує зовсім іншої терапії (негайного призначення кортикостероїдів). Нейробореліоз вважається пізнім, якщо без лікування симптоми тривають більше ніж 6 місяців.

Найтипівішою маніфестацією бореліозу нервової системи є параліч лицевого нерва. Він може проявитися невдовзі після зараження одночасно із появою мігруючої еритеми (МЕ) або при атиповому перебігу без явної мігруючої еритеми, коли сироваткові антитіла IgG можуть ще залишатись негативними, це може наштовхнути на хибний шлях діагностики та лікування. Позитивні IgM антитіла можуть наштовхнути на думку, але також не підходять для встановлення діагнозу в даному випадку. Важливим є аналіз ЦСР і дослідження продукції інтратекальних антитіл. Для диференціальної діагностики з іншими видами пошкодження периферичних нервів потрібні, наприклад, електрофізіологічні дослідження (наприклад, ЕМГ). При нейробореліозі довготривало може спостерігатися больовий феномен унаслідок ураження нервових стовбурів. Біль часто має нейропатичний характер і продовжується після вдало проведеної антибактеріальної терапії. Нейропатичний біль часто може бути єдиним наслідком перенесеної інфекції.

Для встановлення нейробореліозу центральної нервової системи потрібно дослідити ЦСР, у якій наявний лімфоцитарний плеоцитоз. Потрібно дослідити концентрації IgG антитіл до борелії в сироватці і ЦСР. Концентрація сироваткових IgG антитіл завжди підвищена через 4 тижні від початку симптомів. Слід вирахувати вироблення інтратекальних антитіл. При нейробореліозі ЦНС цей показник підвищений протягом 10–14 днів від початку симптомів. Після нейробореліозу показник може залишатися підвищеним протягом декількох років, що знижує його діагностичну цінність. Підвищена концентрація хемокіну CXCL13 в ЦСР є інформативною ознакою запальної активності, при нейробореліозі ЦНС концентрації чітко підвищені. Його можна виявити раніше, ніж плеоцитоз і підвищений показник антитіл, і це значно допомагає в діагностиці. Незначне збільшення спостерігається також у пацієнтів із роз-

сіяним склерозом, клінічно-ізолюваним синдромом та оптичним нейромієлітом, а також при вірусних та бактеріальних менінгітах. Також, окрім бореліозу, високі рівні зустрічаються при сифілісі і менінгеальній лімфомі. Для диференціальної діагностики варто розглядати проведення візуалізаційних методів обстеження (МРТ черепа).

Імовірність хвороби Лайма слід оцінювати завчасно згідно з розробленими принципами Баеса, тобто з урахуванням епідеміологічної ситуації, часу від зараження до симптомів та клінічної картини. Імовірність низька (20 %), якщо клінічна картина є невідзначеною та не існує анамнезу контакту з кліщами [1]. Імовірність є помірною (50 %), якщо в анамнезі є контакт з кліщем та наявні неврологічні або суглобові симптоми. Імовірність висока (80 %), якщо, крім контакту та симптомів, наявні укуси кліща і МЕ (табл. 2). Якщо ймовірність перевищує 80 %, лікування слід розпочати негайно.

Лабораторні дослідження: визначення специфічних маркерів запального процесу в крові. Для верифікації діагнозу хвороби Лайма проводиться визначення антитіл класу IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi* високочутливим тестом ELISA; ЕМГ; аналіз на HLA B*27-антиген, антинуклеарні антитіла; антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; загальний аналіз крові; дослідження ЦСР.

Лікування: амоксицилін 500 мг 3 рази на добу для пацієнтів із масою тіла менше 70 кг, 1 г 3 рази на день для тих, хто важить більше ніж 70 кг [2]. Більш рівномірний рівень у плазмі досягається шляхом дозування тричі, а не двічі на день. Доксициклін 100 мг (для пацієнтів із масою тіла менше ніж 70 кг) або 150 мг (для тих, хто важить понад 70 кг) двічі на день [2]. Феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V) не рекомендується, тому що спірохети можуть поширюватися в кровотік та в центральну нервову систему вже на стадії МЕ, а пеніцилін V не досягне достатньої концентрації в ЦНС. Також рекомендується цефтріаксон по 2 грами на добу протягом 14–21 дня. Реакція Яріша — Геркгеймера виникає через кілька годин після початку лікування специфічними антибіотиками хворих на спірохетози, пов'язана зі швидким вивільненням антигенів, ендотоксинів при масовій загибелі бактерій, що призводить до неконтрольованої імунної відповіді. Проявляється підвищенням температури, ознобом, зниженням артеріального тиску, тахікардією, нудотою, головним болем, болем у м'язах, посиленням існуючих або появою нових симптомів основного захворювання. Не є алергічною реакцією на введення антибіотиків — непотрібно припиняти антибіотикотерапію. Терапія і профілактика: застосування ГКС.

Нейропатичний біль часто залишається після вдалого антибактеріального лікування. Особливо резистентним є біль у пацієнтів із хронічним атрофічним акродерматитом. Відповідно до всіх світових рекомендацій для лікування нейропатичного болю препаратами вибору є габапентин та прегабалін. В Україні використовується препарат Габана (Корпо-

рація «Артеріум»). Треба зазначити, що на відміну від габапентину відношення доза/ефект прегабаліну прямо пропорційне. Тому збільшення дози прегабаліну збільшує знеболюючий ефект. Вибір дози є індивідуальним, але неповна ефективність дози 75 мг або 150 мг на добу є показником для збільшення до 300–450 мг на добу. Одним із супутніх ефектів прегабаліну є сонливість, тому пацієнти часто відмовляються від прийому відносно високих доз. Для запобігання відміні препарату та оптимального комплаєнсу ми рекомендуємо початковий прийом до 75 мг ввечері, а при досягненні повного ефекту при титруванні до 300 мг перевести прийом всієї дози 300 мг також на вечірній час. Даний метод прийому зменшить супутні небажані ефекти прегабаліну. Треба відмітити, що 1 капсула препарату Габана містить 300 мг діючої речовини, що зручно для пацієнта і сприяє збільшенню комплаєнсу, а отже, і вищій ефективності лікування.

Висновки

1. В гострому періоді *Herpes zoster* важливо призначати противірусну терапію, особливо в перші 72 год появи герпетичних висипань.
2. Максимально раннє призначення прегабаліну (Габани) в комбінації з противірусною терапією не тільки забезпечує ефективне купірування інфекційного процесу, а й дозволяє запобігти розвитку такого грізного ускладнення оперізувального лишая (*Herpes zoster*), як постгерпетична невралгія.
3. Чітким показанням до обстеження на хворобу Лайма є симптоми нетипової неврологічної симптоматики в осіб, які проживають в ендемічній зоні.
4. Особливу увагу потрібно звертати на місце проживання хворого, на його анамнез, чи був укуси кліща або німфи, наявність мігруючої еритеми.
5. Спірохети здатні уражати різноманітні системи людського організму. Ці ураження проявляються від шкірних реакцій (мігруюча еритема) до уражень опорно-рухового апарату, неврологічної симптоматики (уражається як периферична, так і центральна нервова система людини).
6. Антибактеріальна терапія є найефективнішою в боротьбі з бореліозом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Доказовий огляд *Laboratory diagnosis of Lyme disease*. Дата оновлення: 2003.03.20. Рівень доказовості В.
2. Доказовий огляд *Treatment of early Lyme disease*. Дата оновлення: 2003.03.20. Рівень доказовості В.
3. *Настанови на засадах доказової медицини*. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Міністерство охорони здоров'я України.
4. Козловська А. Хвороба Лайма: клінічна картина, діагностика та лікування. Редакція журналу «Український медичний часопис».
5. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасний алгоритм діагностики, лікування та профілактики. Редакція журналу «Український медичний часопис». 06.04.2020.

6. Whitley R., Weiss H., Gnann J. et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. P. 376-383.

7. Choo P., Galil K., Donahue J. et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch. Intern. Med.* 1997. Vol. 157. P. 1217-1224.

8. Katz J., Cooper E., Walther R. et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 39. P. 342-348.

9. Kikuchi A., Kotani N., Sato T. et al. Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1999. Vol. 24. P. 287-293.

10. Beutner K., Friedman D., Forszpaniak C. et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. Vol. 39. P. 1546-1553.

11. Beutner K., Friedman D., Forszpaniak C. et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. Vol. 39. P. 1546-1553.

12. Madhavan S., Rosenbluth S., Amonkar M. et al. Immunization predictors in rural adults under 65 years of age. *J. Health Care Poor Underserv.* 2003. Vol. 14. P. 100-121.

13. Derry S., Bell R.F., Straube S., Wiffen P.J., Aldington D., Moore R.A. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. 1(1). CD007076. Published 2019 Jan 23. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3.

Отримано/Received 27.01.2020

Рецензовано/Revised 10.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2020 ■

Орос М.М., Вансович О.С.

Ужгородський національний університет, г. Ужгород, Україна

Нейроінфекція і нейропатическа боль

Резюме. Стаття посвящена вопросам менеджмента нейропатической боли у пациентов с нейроинфекцией, в частности с герпесвирусной инфекцией и нейроборрелиозом. Уделено внимание применению антиконвульсантов. Подчеркнута целесообразность их использования с самого начала нейропатической боли для уменьшения острого компонента

болевого синдрома. Соответственно всем мировым рекомендациям, для лечения нейропатической боли препаратами выбора являются габапентин и прегабалин.

Ключевые слова: нейроинфекция; постгерпетическая невралгия; нейроборрелиоз; хроническая боль; прегабалин (Габана)

M.M. Oros, O.S. Vansovych

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Neuroinfection and neuropathic pain

Abstract. The article deals with the management of neuropathic pain in patients with neuroinfection, in particular with herpes virus infection and neuroborreliosis. Attention is paid to the use of anticonvulsants. The expediency of their use from the very beginning of neuropathic pain to reduce the acute component of

the pain syndrome is emphasized. According to all world recommendations, gabapentin and pregabalin are the drugs of choice for the treatment of neuropathic pain.

Keywords: neuroinfection; postherpetic neuralgia; neuroborreliosis; chronic pain; pregabalin (Gabana)

Біль повертається? Розірви замкнене коло!



ГАБАНА®

- Перша лінія терапії нейропатичного болю¹
- Висока якість, обумовлена стандартом виробництва GMP²
- Підбір ефективної схеми лікування³

МНН: pregabalin. 1 капсула містить 75 мг, 150 мг або 300 мг прегабаліну. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. *Невропатичний біль.* Препарат Габа на призначають для лікування невропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. *Epilepsia.* Препарат Габа на призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. *Генералізований тривожний розлад.* Препарат Габа на призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. *Фібромалгія.* Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкими або помірними. Інші: *З боку обміну речовин, метаболізму:* підвищений апетит. *З боку психіки:* ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість,

зниження лібідю, дезорієнтація, безсоння. *З боку нервової системи:* запаморочення, сонливість, атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, погіршення пам'яті, порушення уваги, парестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, в'ялість, головний біль. *З боку органів зору:* нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт. *З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* вертиго. *З боку травної системи:* блювання, сухість у роті, запор, метеоризм, гастроентерит. *Загальні розлади:* порушення ходи, відчуття сп'яніння, підвищена втомлюваність, периферичні набряки, набряки.

ГАБАНА®, капсули по 75 мг, Р.Л.: UA/14764/01/01 від 29.12.2015 до 29.12.2020; ГАБАНА®, капсули по 150 мг, Р.Л.: UA/14764/01/02 від 29.12.2015 до 29.12.2020; ГАБАНА®, капсули по 300 мг, Р.Л.: UA/14764/01/03 від 18.03.2020 до 29.12.2020. Виробник: АТ «Київмедпрепарат». Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

1. Attal N et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113-888. 2. Сертифікат відповідності належній виробничій практиці (GMP сертифікат) 018/2015/SAUMR/GMP від 27.03.2015. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Габа на®, капсули по 75, 150 і 300 мг.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Габа на®, капсули по 75, 150 і 300 мг. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Поширюється на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 18.09.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Гамалате® В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



РП № UA/11426/01/01

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС



Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Показання.** Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. **Побічні реакції.** При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. у-аміномасляна кислота: гостра ниркова недостатність; піридоксину гідрохлорид: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті.

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

ferrer

УДК 616.89:061.62

Julio J. Secades

Научный отдел, «Феррер С.А.», Испания

Гамалате V_6 . Обзор ГАМКергического продукта

Несмотря на большое количество психотерапевтических препаратов, разработанных в последние годы, проблема лечения неврологических и психиатрических симптомов, таких как повышенная возбудимость или перенапряжение, связанных с когнитивными расстройствами, остается нерешенной, и это же относится к измененным состояниям личности в младенчестве, связанным с изменениями в эмоциональном развитии, обусловленными факторами окружающей среды или образованием.

Настоящий терапевтический арсенал не обеспечивает необходимыми психотерапевтическими эффектами, поскольку седативные транквилизирующие препараты, даже достигая симптоматического седативного эффекта, имеют небольшую эффективность для контроля всей органической симптоматики, такой как анорексия, гастралгия, цефалгия, диарея, что очень часто наблюдается у пациентов этого типа. С другой стороны, эти препараты демонстрируют серьезный недостаток, заключающийся в том, что их применение влечет за собой значительные побочные эффекты, и они провоцируют снижение умственной деятельности.

Свойства компонентов

Было доказано, что глутамат магния гидробромид (МГБ), синтезированный в исследовательском отделе компании «Феррер» и запатентованный в нескольких странах, обладает седативным эффектом, оказываемым на центральную и вегетативную нервную систему; этот компонент является абсолютно безопасным и не оказывает побочных эффектов. МГБ оказывает лечебное воздействие на личностные изменения посредством церебрального трофического действия, улучшая умственные способности пациентов. МГБ действует как агонист глутаматных рецепторов, препятствуя глутаматовому действию. МГБ обладает седативным эффектом с анксиолитическим действием.

Чтобы улучшить мозговое трофическое действие, МГБ был соединен с витамином V_6 и с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) и γ -амино- β -гидроксипутировой кислотой (ГАБОМК) — двумя компонентами, которые, как известно, содержатся в большой пропорции в со-

ставе нервной ткани и составляют вместе с глутаматом 80 % небелкового аминного азота, играющего важную роль в физиологии нервной системы в качестве медиаторов в процессах синаптических переносов. Гамалате V_6 оказывает седативное действие на повышенную возбудимость нервной системы и содержит аминокислоты, которые очень важны для активации умственной деятельности [1].

Гамма-аминомасляная кислота

ГАМК является основным ингибирующим нейромедиатором в центральной нервной системе (ЦНС), в то время как глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором [2]. ГАМК играет роль в регуляции возбудимости нейронов по всей нервной системе и участвует в различных биологических функциях, таких как двигательная система, обучение, репродукция, циркадные ритмы, а также познание, эмоции и сон. Система ГАМК широко используется для лечения тревожных расстройств, бессонницы, эпилепсии, беспокойства и агрессивного поведения. Система ГАМК чувствительна к значительному числу фармакологических агентов (этанол, бензодиазепины, барбитураты и нейростероиды). ГАМКергические механизмы были продемонстрированы в различных периферических тканях и органах. ГАМК — это нейротрансмиттер, который является фундаментальным в гомеостазе нейронов [2].

Баланс между возбуждением и торможением является важной характеристикой, которую необходимо поддерживать, чтобы избежать патологических процессов. Баланс торможения и возбуждения контролирует пластичность мозга взрослого человека и лежит в основе патогенеза нарушений развития нервной системы [3]. Ингибирующие интернейроны в целом имеют решающее значение для нормальных когнитивных процессов [4–6]. Нейротрансмиссия кортикального глутамата и ГАМК существенно связана с когнитивным дефицитом [7]. Увеличение передачи ГАМК в префронтальных регионах может быть базовым нейрональным элементом улучшения социальной компетентности [8].

ГАБОМК можно рассматривать как производную ГАМК. ГАБОМК является одним из важнейших факторов ингибирования мозга, так как она в 5–19 раз активнее ГАМК [31]. При использовании в качестве противосудорожного средства это соединение обладает очень интенсивным действием на уровне ЦНС.

Магния глутамат гидробромид

Фармакологически МГБ можно классифицировать как седативное средство мягкого действия, обладающее анксиолитической активностью. Объяснение этому факту необходимо искать в его химической молекуле. Соединение с магнием и бромом в форме хелата дает соединение с жесткой структурой, которое будет действовать только как частичный агонист L-глутамата, тем самым уменьшая стимуляцию и достигая мягкого седативного эффекта. В этом отличие МГБ от других транквилизирующих препаратов, которые вызывают прямое торможение стимуляции, таких как бензодиазепины и барбитураты, но с высокой частотой нежелательных побочных эффектов, которые до этого момента не отмечаются для МГБ [37]. МГБ усиливает действие седативных препаратов. Чтобы проверить его антагонизм по сравнению со стимуляторами ЦНС, кардиазол и стрихнин были выбраны в качестве типичных лекарств. МГБ изменяет аспект судорожного явления, вызванного кардиазолом. Клоническая форма становится короче, а тоническая — менее интенсивной. Остаточная гипервозбудимость исчезает [1]. При равной терапевтической дозе с бромидом калия уровни брома в крови, полученные с помощью МГБ, поддерживались на 60 % ниже, чем с вышеупомянутым неорганическим бромидом [1]. Все это объясняет идеальную переносимость после терапии МГБ и делает ее показанной во всех обычных условиях повышенной возбудимости психосоматического происхождения.

Витамин В₆

Это один из витаминных факторов, вызывающих наибольший интерес в связи с важностью его функций. Витамин В₆ относится к группе химически сходных соединений, которые могут быть преобразованы в биологических системах. Витамин В₆ входит в группу витаминов группы В, необходимых питательных веществ. Его активная форма, пиридоксаль 5'-фосфат, служит коферментом в примерно 100 ферментативных реакциях в метаболизме аминокислот, глюкозы и липидов [38]. Витамин В₆ ускоряет превращение глутаминовой кислоты в ГАМК в качестве кофермента GAD (глутаматдекарбоксилаза).

Механизм действия (39)

Прямая поставка ГАМК повышает ее уровень, способствуя ингибирующей нейротрансмиссии (анксиолитическое действие). Витамин В₆ помогает ускорить превращение глутаминовой кислоты в ГАМК.

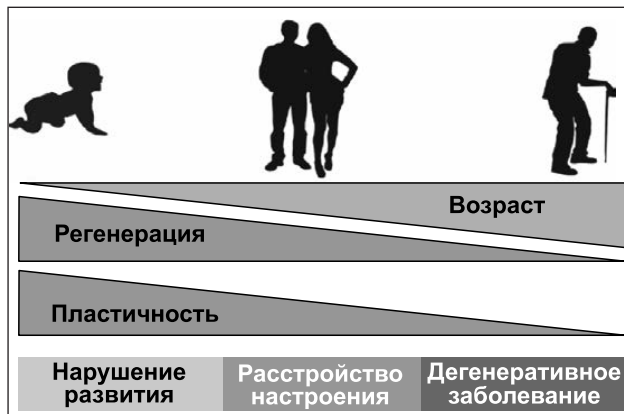


Рисунок 3. Изменение передачи ГАМКергических сигналов при заболеваниях головного мозга на разных этапах жизни [30]

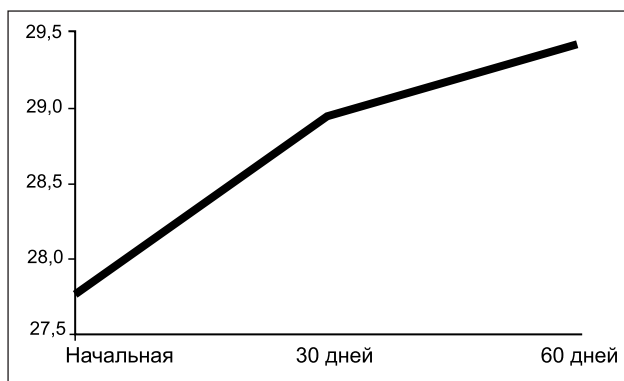


Рисунок 8. Эволюция симптомов тревоги

ГАБОМК блокирует рецепторы ГАМК А и ГАМК В, останавливая расщепление ГАМК. Приостановление глутаминового действия обусловлено наличием МГБ, обладающего седативным эффектом с анксиолитическим действием.

Клинический опыт

В 1990 году Zamora & Pérez [46] опубликовали свое исследование с использованием Гамалате В₆ для лечения тревоги. Это было открытое исследование среди 60 пациентов (14–75 лет) с тревожностью, получавших лечение в течение 60 дней. Авторы обнаружили значительные улучшения через 30 и 60 дней ($p < 0,01$) симптомов тревоги (рис. 8). Никаких побочных эффектов во время исследования не было обнаружено.

Авторы пришли к выводу, что Гамалате В₆ тормозит активность при витальной тревоге, улучшает психомоторную активность пациента и повышает степень эффективности.

Также в 1990 году Núñez & López-Pousa [47] опубликовали исследование, в котором оценивали влияние Гамалате В₆ у пациентов с головной болью напряжения. Это было открытое исследование с 36 пациентами (42–71 года) с головной болью напряжения

различного происхождения, получавших Гамалате V_6 в течение 30 дней. После 30 дней лечения препарат рассматривался в качестве эффективного у 75 % пациентов (табл. 1).

В качестве побочных эффектов 27 и 22 % пациентов назвали увеличение степени спокойствия и сонливости, но пациенты не считали эти эффекты негативными. Было зарегистрировано по одному случаю бессонницы, гастралгии и ночных кошмаров у трех различных пациентов.

В 1992 году Martínez Mendoza опубликовал открытое исследование, проведенное среди 100 пациентов (41 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 17 до 70 лет (в среднем 41 год). У всех наблюдался профиль интенсивного или сильного беспокойства, несмотря на то что 48 из них прошли лечение бензодиазепинами в течение более одного месяца.

Основная цель исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность Гамалате V_6 в отношении общих симптомов тревоги у пациентов и определить эффективность препарата у пациентов, получавших бензодиазепины, и у тех, кто не получал эту терапию. Вторичная цель состояла в том, чтобы определить, будет ли замена бензодиазепинов на Гамалате V_6 оказывать положительные или нежелательные эффекты. Оценки основывались на тесте Гамильтона на тревожность. Пациенты были распределены на две группы.

Группа А: пациенты, которые не принимали анксиолитические препараты и имели выраженные или тяжелые симптомы тревоги. В течение 30 дней исследования они принимали Гамалате V_6 в дозе 6 таблеток в день (2 таблетки после каждого приема пищи).

Группа В: пациенты, которые получали бензодиазепины более одного месяца и тем не менее имели выраженные симптомы тревоги. В течение первых 15 дней доза бензодиазепина была уменьшена вдвое; применялся Гамалате V_6 , таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 3 таблетки в день (1 таблетка после каждого приема пищи). В течение последующих 15 дней, чтобы завершить 30-дневное исследование, прием всех бензодиазепинов прекращался и пациенты принимали исключительно Гамалате V_6 в дозе 6 таблеток в день (по 2 таблетки после каждого приема пищи).

Было продемонстрировано, что Гамалате V_6 оказался эффективным у 79 % пациентов, которые находились в состоянии тяжелой или довольно тяжелой тревоги (табл. 4). Результаты, полученные с Гамалате V_6 , были превосходными, так как исчезли психологические и психосоматические симптомы тревожного типа. Замена бензодиазепинов на Гамалате V_6 не вызывала беспокойства или любого другого типа расстройства. Затем автор пришел к выводу, что Гамалате V_6 является препаратом, который практически не имеет каких-либо побочных эффектов и продемонстрировал отличную переносимость без необходимости какой-либо корректировки дозы в любое время [49].

Последнее клиническое исследование с применением Гамалате V_6 было опубликовано в 2002 году Лопес-Поуса и соавт. [51] с оценкой воздействия Гамалате V_6 на качество жизни пациентов с фибромиалгией. Фибромиалгия характеризуется генерализованной доброкачественной хронической скелетно-мышечной болью неизвестной этиологии, не локализованной в суставах. Согласно критериям классификации Американского колледжа ревматологии, двумя основными характеристиками для диагностики фибромиалгии являются наличие генерализованной боли продолжительностью более трех месяцев и аномальная чувствительность к давлению пальцами в определенных областях тела. Кроме того, часто присутствуют другие неудобства, такие как ощущение отека и утренней скованности в руках, парестезии и дизестезии в руках, трудности с засыпанием и/или невозможность заснуть. Фибромиалгия — очень частая жалоба, которая вызывает высокий уровень невыхода на работу с вытекающими отсюда прямыми и косвенными издержками. Несмотря на распространенность синдрома и связанные с ним психологические и социальные издержки, нет четких результатов относительно его этиологии или фармакологического лечения.

Были испробованы различные подходы, включая антидепрессанты для повышения уровня серотонина и норэпинефрина, нестероидные противовоспалительные препараты, которые ингибируют высвобождение простагландинов при воспалительных процессах, производные опиатов, антагонисты натриевых и кальциевых каналов для стабилизации мембран и препараты ГАМКергических агонистов, которые повышают уровень этого нейромедиатора и снижают возбудимость нервных клеток.

Целью данного проспективного открытого наблюдательного исследования является определение эффективности Гамалате V_6 при симптоматическом лечении фибромиалгии в течение 3 месяцев у пациентов, посещающих неврологическую клинику. Выборка состояла из 24 пациентов (92 % женщин), средний возраст 53,33 года (СО = 6,15; диапазон = 40–67), которые посещали невролога и соответствовали критериям ревматической фибромиалгии, установленным Американским колледжем ревматологии: постоянные мышечно-скелетные боли продолжительностью более трех месяцев и наличие по крайней мере одиннадцати специфических болевых точек, выявленных при умеренном надавливании пальцем около 4 кг/см².

Для оценки эффективности использовался опросник воздействия фибромиалгии (FIQ) — короткий, простой в применении конкретный инструмент, состоящий в общей сложности из 10 пунктов.

Его целью является оценка состояния здоровья на основании физического, психологического, социального и общего проявления пациентов с фибромиалгией. Этот инструмент позволяет отличать пациентов, которые упоминают клинические улучшения, от тех, кто их не упоминает.

После обследования пациенты приступали к фармакологическому лечению Гамалате В₆ в дозе 2 таблетки каждые 8 часов наряду с обычным приемом лекарственных средств (табл. 8). Через три месяца пациентов оценивали с использованием того же опросника.

Основной причиной обращения за консультацией была головная боль — 50 % случаев, сопро-

вождаемая ощущением головокружения или нестабильности в 25 % случаев и потерей памяти в оставшихся 25 %.

Среди сопутствующих симптомов выделялись признаки депрессии (83 %), нарушений сна (75 %) и головной боли (67 %) (табл. 9).

Средний балл по FIQ в базальное время составлял 67,70 (СО = 6,96; диапазон = 55–83), тогда как

Таблица 1. Эволюция пациентов с головной болью напряжения после 30 дней лечения Гамалате В₆ (I — начало лечения; F — окончание лечения)

Головные боли	Мужчины		Женщины		Всего	
	I	F	I	F	I	F
Очень интенсивные	10	4	15	2	25	6
Интенсивные	4	1	7	2	11	3
Умеренные	–	5	–	13	–	18
Слабовыраженные	–	2	–	–	–	2
Отсутствуют	–	2	–	5	–	7
Пациенты, n (%)	14 (39)		22 (61)		36 (100)	
Отсутствие эффективности, n (%)	5 (36)		4 (18)		9 (25)	
Эффективность, n (%)	9 (44)		18 (82)		27 (75)	

Таблица 4. Уровень тревожности у пациентов в зависимости от группы и пола

	Исходный показатель					Через 15 дней					Через 30 дней				
	ТТ	ДВ	УТ	ЛТ	ОТ	ТТ	ДВ	УТ	ЛТ	ОТ	ТТ	ДВ	УТ	ЛТ	ОТ
Группа А															
25 мужчин	8	16	1	–	–	0	3	11	8	3	0	1	2	0	22
27 женщин	16	11	0	–	–	2	7	13	5	0	0	6	4	2	15
Всего 52	24	27	1	–	–	2	10	24	13	3	–	7	6	2	37
Группа Б															
16 мужчин	8	8	0	–	–	0	1	7	7	1	0	2	0	0	14
32 женщины	17	13	2	–	–	1	5	11	8	7	1	3	2	3	23
Всего 48	25	21	2	–	–	1	6	18	15	8	1	5	2	3	37

Примечания: ТТ — тяжелая степень тревожности; ДВ — достаточно выраженная тревожность; УТ — тревожность умеренной степени; ЛТ — легкая степень тревожности; ОТ — отсутствие тревожности.

	Исходный показатель					Через 15 дней					Через 30 дней				
	ТТ	ДТТ	УТ	ЛТ	ОТ	ТТ	ДТТ	УТ	ЛТ	ОТ	ТТ	ДТТ	УТ	ЛТ	ОТ
41 мужчина	16	24	1	–	–	–	4	18	15	4	–	3	2	–	36
59 женщин	33	24	2	–	–	3	12	24	13	7	1	9	6	5	38
Всего 100	49	48	3	–	–	3	16	42	28	11	1	12	8	5	74
	Отличный					→ 11 %					→ 74 %				
	Хороший					→ 28 %					→ 5 %				
	Удовлетворительный					→ 42 %					→ 8 %				
	Слабый					→ 16 %					→ 12 %				
	Отсутствие эффекта					→ 3 %					→ 1 %				

Примечания: ТТ — тяжелая степень тревожности; ДТТ — достаточно тяжелая форма тревожности; УТ — умеренная степень тревожности; ЛТ — легкая степень тревожности; ОТ — отсутствие тревожности.

через три месяца он составлял 44,33 (СО = 6,24; диапазон = 32–57), и между обоими показателями существовали значительные различия ($Z = -4,28$; $p = 0,001$). Способность выполнять повседневные жизненные действия (DLA), оцененная по пункту 1 опросника FIQ, включающему 10 подпунктов с диапазоном оценок от 0 (всегда) до 3 (никогда), составила 14,7 балла (СО = 5,06) на базальное время. Из оставшихся пунктов FIQ, которые оценивают симптомы, связанные с фибромиалгией, у пациентов с наивысшими показателями в базальное время были усталость, беспокойство, утренняя усталость и скованность, все с оценками выше 7 баллов. Через три месяца балл за пункт по способности выполнять DLA составил 8,95 (СО = 4,76) и наблюдалось снижение в оценках по всем пунктам FIQ. Разница между обеими оценками была значимой для всех пунктов, за исключением дней с хорошим самочувствием в течение последних 7 дней, тревоги и симптомов депрессии (табл. 10).

Таблица 8. Препараты, принимаемые на момент обращения к врачу

Препарат	%
ИОЗС	75
НПВП	58
Бензодиазепины	58
Трициклические антидепрессанты	42
Парацетамол	16
Антагонисты кальция	16

Примечания: ИОЗС – ингибиторы обратного захвата серотонина; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Согласно VIP-sp, базовые показатели составили 72,79 (СО = 8,30; диапазон = 56–90) и 51,66 (СО = 6,43; диапазон = 39–63) балла через три месяца; разница между обеими оценками была значимой ($Z = -4,32$; $p = 0,001$). Самый высокий показатель в базальное время был продемонстрирован влиянием боли на настроение – 8,95 балла (SD = 1,80), затем следовали максимальная выраженность боли и влияние на способность к отвлечению с оценками выше 7 баллов. Через три месяца влияние, вызванное болью во сне, и способность ходить были единственными областями, которые не продемонстрировали значительного улучшения, тогда как во всех других рассматриваемых областях были отмечены значительные изменения по шкале VIP-sp в диапазоне от 1,69 до 2,83 балла (табл. 11).

Ни в одном случае лечение Гамалате В₆ не приостанавливалось по причине непереносимости и не было никаких связанных с ним побочных реакций.

Таблица 9. Симптомокомплекс на момент постановки диагноза

Симптом	Количество
Нарушение сна	75
Головная боль	67
Симптомы тревожности	67
Постоянное ощущение усталости	58
Парестезия	50
Нарушение концентрации	33
Нарушение памяти	33
Раздражительность	33
Головокружение	33
Средний показатель боли (11–18)	15

Таблица 11. Средний показатель по каждому пункту краткого опросника оценки выраженности боли (исходный показатель и через 3 мес.)

Болевой синдром	Исходный показатель	Показатель через 3 мес.	Разница	95% ДИ
Максимальная выраженность	7,50 ± 1,38	5,54 ± 1,02	1,96*	1,25–2,65
Минимальная выраженность	5,66 ± 1,02	2,91 ± 1,55	2,75*	1,54–3,95
Средняя выраженность	6,16 ± 1,92	4,15 ± 2,01	2,01*	1,10–2,89
Выраженность на текущий момент	6,54 ± 2,39	4,08 ± 1,21	2,46*	1,48–3,43
Влияние на повседневную активность	6,02 ± 2,32	4,33 ± 2,29	1,69*	0,49–3,25
Влияние на настроение	8,95 ± 1,80	6,54 ± 1,89	2,41*	1,48–3,34
Влияние на способность ходить	6,29 ± 2,77	5,45 ± 2,10	0,84	–0,79–2,46
Влияние на выполнение работы	6,65 ± 2,44	4,83 ± 2,71	1,82*	0,57–3,09
Влияние на взаимоотношения с другими людьми	5,50 ± 2,46	3,33 ± 1,81	2,17*	0,72–3,61
Влияние на сон	6,29 ± 2,52	5,62 ± 2,49	0,67	–0,77–2,13
Влияние на способность получать удовольствие	7,08 ± 2,19	4,25 ± 1,84	2,83*	1,74–3,75

Примечание: * – $p < 0,05$.

В двух случаях отмечалась тошнота и в одном случае беспокойство, которые были связаны с сопутствующим введением других лекарственных средств, так как они уже присутствовали к началу применения Гамалате В₆.

Результаты, полученные в этом исследовании, позволяют предположить, что Гамалате В₆ может оказывать благоприятное воздействие при симптоматическом лечении фибромиалгии, главным образом в качестве дополнения к обычному лечению. Результаты показывают статистически значимое клиническое улучшение в пределах от 1 до 3 баллов через три месяца во всех шкалах оценивания, используемых для пациентов, у которых не было продемонстрировано явного улучшения при обычном лечении.

Список литературы

1. Bartolomé M. Toxicological and Pharmacological test carried out with the specialty Gamalate B₆. Unpublished data.
2. Gamma-aminobutyric acid (GABA). *Altern. Med. Rev.* 2007. 12 (3). 274-279.
3. Gatto C.L., Broadie K. Genetic controls balancing excitatory and inhibitory synaptogenesis in neurodevelopmental disorder models. *Front. Synaptic. Neurosci.* 2010. 2. 4.
4. Krook-Magnuson E., Varga C., Lee S.H., Soltesz I. New dimensions of interneuronal specialization unmasked by principal cell heterogeneity. *Trends Neurosci.* 2012. 35 (3). 175-184.
5. Gonzalez-Burgos G., Fish K.N., Lewis D.A. GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. *Neural. Plast.* 2011. 1-24.
6. Lehmann K., Steinecke A., Bolz J. GABA through the ages. regulation of cortical function and plasticity by inhibitory interneurons. *Neural. Plast.* 2012. 1-11.
7. Scholl J., Kolling N., Nelissen N., Stagg C.J., Harmer C.J. et al. Excitation and inhibition in anterior cingulate predict use of past experiences. 2017. *eLife*. doi: 10.7554/eLife.20365.
8. Lee J.S., Lee J.D., Park H.J., Oh M.K., Chun J.W. et al. Is the GABA System Related to the Social Competence Improvement Effect of Aripiprazole? An (18) F-Fluorofluzamenil PET Study. *Psychiatry Investig.* 2013. 10 (1). 75-80.
9. Gibson K.M., Sweetman L., Nyhan W.L., Jakobs C., Rating D. et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. an inborn error of gamma-aminobutyric acid metabolism. *Clin. Chim. Acta.* 1983. 133 (1). 33-42.
10. Pizzarelli R., Cherubini E. Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural. Plast.* 2011. 297153.
11. Robertson C.E., Ratai E.M., Kanwisher N. Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. *Curr. Biol.* 2016. 26 (1). 80-85.
12. Ajram L.A., Horder J., Mendez M.A., Galanopoulos A., Brennan L.P. et al. Shifting brain inhibitory balance and connectivity of the prefrontal cortex of adults with autism spectrum disorder. *Transl. Psychiatry.* 2017. 7 (5). e1137.
13. Inui T., Kumagaya S., Myowa-Yamakoshi M. Neurodevelopmental Hypothesis about the Etiology of Autism Spectrum Disorders. *Front. Hum. Neurosci.* 2017. 11. 354.
14. Catts V.S., Fung S.J., Long L.E., Joshi D., Vercammen A. et al. Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. 7. 60.
15. Giacomuzzi E., Gennarelli M., Minelli A., Gardella R., Valsecchi P. et al. Exome sequencing in schizophrenic patients with high levels of homozygosity identifies novel and extremely rare mutations in the GABA/glutamatergic pathways. *PLoS One.* 2017. 12 (8). e0182778.
16. Wang J., Tang Y., Zhang T., Cui H., Xu L. et al. Reduced γ -Aminobutyric Acid and glutamate + glutamine levels in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia but not in those at ultrahigh risk. *Neural. Plast.* 2016. 3915703.
17. Yee J.Y., Nurjono M., Teo S.R., Lee T.S., Lee J. GAD1 gene expression in blood of patients with first-episode psychosis. *PLoS One.* 2017. 12 (1). e0170805.
18. Haussleiter I.S., Wandinger K.P., Juckel G. A case of GABA antibodies in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2017. 17 (1). 9.
19. Gilpin N.W. Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- & alcohol-related behaviors. *Alcohol.* 2012. 46 (4). 329-337.
20. Zhang Z., Fan Q., Bai Y., Wang Z., Zhang H. et al. Brain Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) concentration of the prefrontal lobe in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder: a research of magnetic resonance spectroscopy. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2016. 28 (5). 263-270.
21. Levar N., van Leeuwen J.M.C., Puts N.A.J., Denys D., van Wingen G.A. GABA concentrations in the anterior cingulate cortex are associated with fear network function and fear recovery in humans. *Front. Hum. Neurosci.* 2017. 11. 202.
22. Skorzevska A., Wislowska-Stanek A., Lehner M., Turzynska D., Sobolewska A. et al. Corticotropin releasing factor receptor 1 antagonist differentially inhibits freezing behavior and changes gamma-aminobutyric acid activity in the amygdala in low- and high-anxiety rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. 68 (1). 35-46.
23. Szczepanska-Sadowska E., Cudnoch-Jedrzejewska A., Ufnal M., Zera T. Brain and cardiovascular diseases. common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010. 61 (5). 509-521.
24. Campos A.C., Fogaça M.V., Scarante F.F., Joca S.R.L., Sales A.J. et al. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front. Pharmacol.* 2017. 8. 269.
25. Zhu Z., Wang G., Ma K., Cui S., Wang J.H. GABAergic neurons in nucleus accumbens are correlated to resilience and vulnerability to chronic stress for major depression. *Oncotarget.* 2017. 38 (22). 35933-35945.
26. Vaiva G., Thomas P., Ducrocq F., Fontaine M., Boss V. et al. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 2004. 55 (3). 250-254.
27. Vaiva G., Boss V., Ducrocq F., Fontaine M., Devos P. et al. Relationship between posttrauma GABA plasma levels and PTSD at 1-year follow-up. *Am. J. Psychiatr.* 2006. 163 (8). 1446-1448.
28. Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D. et al. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2016. 2 (1). 38-44.
29. Contestabile A., Magara S., Cancedda L. The GABAergic Hypothesis for Cognitive Disabilities in Down Syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* 2017. 11. 54.

30. Kim Y.S., Yoon B.E. Altered GABAergic signaling in brain disease at various stages of life. *Exp. Neurobiol.* 2017. 26 (3). 122-131.
31. Hayashi T., Nagai K. Complete cure of epilepsy in dogs following intraventricular injection of 4-amino-3-hydroxybutyric acid. *Prensa Med. Argent.* 1964. 51. 286.
32. Tadokoro Y., Han K., Okada T., Kank, Hirano C. Clinical use of gamma-amino-beta-hydroxybutyric acid in epilepsy, with special reference to its effect on brain waves. *Sogo Igaku.* 1962. 19. 462-465.
33. Yamamoto S., Haraoka T., Hashimoto Y. On the therapeutic effectiveness of gamma-aminobutyric acid and gamma-amino-beta-hydroxybutyric acid for cerebrovascular disorders and hypertension. *Sogo Igaku.* 1962. 19. 445-447.
34. Colucci D'Amato F. Therapeutic effect of gabob in a group of patients with character disorders. *Osp. Psichiatr.* 1968. 36 (3). 478-484.
35. Mille T., Scamoni C., Presazzi A. Clinical and electroencephalographic studies of Gabob-Diazepam effects on young children with behavior disorders. *Minerva Pediatr.* 1973. 25 (13). 593-603.
36. Amore F., Cavazzuti G.B. Clinical and statistical evaluation of GABOB in behavior disorders in young children. *Minerva Med.* 1971. 62 (29). 1503-1513.
37. Heinze H. Long-term treatment with psychoverlan in children and adolescents with behavior disorders. *Fortschr. Med.* 1978. 24. 96 (32).
38. Vitamin B₆. Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute, Oregon State University, Corvallis, OR, USA, 2017.
39. Technical Information (fact sheet) of Gamalate B₆.
40. Espadaler Medina J.M., Pujol J., Balcells M., Jubert-Gruart J. Clinical experience with a new medicamental association GB₆ in neurologic practice. *MMW (spanished).* 1996. 1. 40-57.
41. Folch Camarasa L., Folch L., Folch J. Experiences carried out to determine the influence of Gamalate B₆ on the thought automatisms in mental defective patients. *Rapports de Psicologia y Psiquiatria Pediátricas.* 1968. 10. 1-6.
42. Knobel M. Clinical experience with Gamalate B₆ in some infantile mental deficiencies. 1972 (Unpublished data).
43. Vendrell J., Amorós M.C., Vendrell D.P. An approach to the study of evolution of speech disturbances in children, on combining the logotherapeutic treatment with a drug association (GB₆). *N. Engl. J. Med. (spanished).* 1973. 7 (82). 51-61.
44. Espadaler J.M. Our experience in the treatment of minimum cerebral dysfunctions with GB₆. *Med. Klin. (spanish edition).* 1982. 249. 39-44.
45. Foch Soler J. Gamalate B₆ in paidopsychiatry. *Med. Klin. (spanished).* 1983. 254. 29-36.
46. Zamora A., Pérez L.M. Magnesium glutamate hydrobromide and GABA as treatment of anxiety. *Phronesis.* 1990. 11. 5-8.
47. Núñez Sintas D., López-Pousa S. Tension headaches response to medication with GAMALATE-B₆. *Phronesis.* 1990. 12(6). 1-4.
48. Martínez M., Alvarado M., Tagle I., Orrillo E. Gabaergic precursors and neurological learning disorders comparative study of school children in urban-marginal areas of metropolitan Lima. *Revista de Neuro-Psiquiatria.* 1991. 54. 113-120.
49. Martínez Mendoza M. Gamalate-B₆ (G-B₆) in the treatment of anxiety. *Phronesis.* 1992. 13. 33-38.
50. Novell R., Aguas S., Franco M., Ampudia M., Roig J.M., Gutiérrez J.R. et al. Treatment of behaviour disorders in slight and moderately mentally retarded children. *Efficacy and safety of Gamalate B₆.* *Psiquis.* 1998. 19 (7). 265-273.
51. López-Pousa S., Lombardia C., Ortega E., Novell R. Efficacy of a GABAergic drug (Gamalate-B₆®) on the quality of life of the patients with fibromyalgia. *Psiquis.* 2002. 23 (1). 27-34.

Печатається в скороченні. Вперше опубліковано в
 J. Neurol. Neurosurg. 2017. 6 (5). 555696.
 DOI: 10.19080/OAJNN.2017.06.555696 ■

УДК 616.857(082)

Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Диференціальна діагностика головного болю

Резюме. У статті наведені сучасні уявлення щодо етіології, клінічних проявів, діагностичних критеріїв та основних аспектів диференціальної діагностики головного болю. Розглянуті ключові положення лікувальної тактики при різних видах первинного та вторинного головного болю з позиції доказової медицини.

Ключові слова: головний біль; клініка; диференціальна діагностика; лікування

Вступ

Звернення з приводу головного болю (ГБ) становлять 1–4 % від усіх звернень до відділення невідкладної допомоги, це одна з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до лікаря. Головний біль є однією з найбільш поширених медичних скарг: більшість людей незалежно від віку, раси та статі час від часу страждають від головного болю протягом життя [1–4].

Відповідно до даних Міжнародного товариства з вивчення головного болю [5, 6], головний біль поділяється на первинний, що не пов'язаний із будь-яким іншим захворюванням, та вторинний, в основі якого лежить певна причина, що стимулює чутливі до болю нервові закінчення на голові. До найчастіших видів первинного головного болю належать головний біль напруження, мігрень, кластерний головний біль [1, 5, 7, 8]. До вторинного головного болю належить: головний біль при травмі голови, пухлинах головного мозку, крововиливі в мозок та субарахноїдальний простір, головний біль при синуситах тощо [5]. Необхідно розрізняти небезпечний для життя головний біль та безпечний, однак неприємний головний біль. Небезпечний для життя головний біль зустрічається при таких станах, як: субарахноїдальний крововилив; темпоральний артеріт; менінгіт; енцефаліт; підвищений внутрішньочерепний тиск; оборотний церебральний вазоконстрикторний синдром. До безпечного, але неприємного відносять: головний біль напру-

ження; мігрень; головний біль при невралгії трійчастого нерва тощо [9–11].

Ключовим в установленні попереднього діагнозу в разі головного болю є ретельно зібраний анамнез [3, 12]. Незважаючи на це, не слід нехтувати загальним фізичним та неврологічним оглядом — це допомагає вселити в пацієнта впевненість у лікареві, що є важливим фактором на шляху до одужання.

Опитування пацієнта з головним болем повинно обов'язково включати такі пункти [12]:

- сімейний анамнез головного болю;
- як давно пацієнт страждає від головного болю;
- природа головного болю:
 - а) розташування;
 - б) постійний чи епізодичний;
 - в) звичайні чи незвичайні якісні характеристики болю;
 - г) час виникнення;
 - г) швидкість розвитку;
 - д) характер болю;
 - е) супровідні фактори;
 - є) тривалість епізодів;
 - ж) супутні симптоми;
- частота;
- тривалість проміжків часу без головного болю;
- чи викликає біль порушення працездатності та звичайної активності пацієнта;
- лікарські препарати та інші методи припинення головного болю:
 - а) частота прийому;

- б) дозування;
 - в) ефект;
 - наявність інших симптомів, окрім головного болю:
 - а) захворювання лор-органів, очні або зубні захворювання;
 - б) втрата пам'яті;
 - в) неврологічний/нейропсихологічний дефіцит;
 - г) епілептичні судоми;
 - г) загальні симптоми (в тому, втрата ваги, порушення в кровоносній системі та ін.);
 - внутрішні та зовнішні чинники:
 - а) тип особистості (невротичні риси особистості);
 - б) фах;
 - в) особисте життя;
 - г) конфліктні ситуації;
 - г) зловживання алкоголем, тютюнопаління, зловживання кофеїном або наркотична залежність;
 - д) вживання ліків у даний період.
- Огляд пацієнта має включати:
1. Загальний огляд:
 - кровоносна система, особливо артеріальний тиск;
 - функція нирок;
 - ознаки інфекції;
 - ознаки злоякісних новоутворень;
 - захворювання лор-органів;
 - захворювання очей;
 - стоматологічні, щелепні захворювання;
 - шийний спондиліоз.
 2. Неврологічний огляд, з особливою насторогою:
 - до менінгеальних знаків;
 - ознак внутрішньочерепної гіпертензії;
 - фокальних неврологічних знаків;
 - дефіциту черепних нервів.
 3. Визначення психічного статусу, з особливою увагою:
 - до когнітивного дефіциту;
 - порушення свідомості;
 - поточних психологічних конфліктів;
 - ознак депресії;
 - невротичних рис особистості.

Головний біль напруження

Головний біль напруження (ГБН) належить до найбільш поширених у світі видів первинного головного болю [13]. Від ГБН страждають приблизно 1,4 млрд осіб, або 20,8 % населення світу [6]. Головний біль напруження чинить значний негативний вплив на повсякденну життєву активність пацієнтів, перешкоджаючи їх роботі, дозвіллі та соціальній активності [14].

Головний біль напруження характеризується повторними епізодами головного болю, що триває від декількох хвилин до тижнів, має стискуючий («як лежачими») характер від помірної до значної інтенсивності, посилюється до вечора, локалізується в скронях, потилиці або верхній частині голови, зазвичай двобічний, але може бути з одного боку, не погіршується при здійсненні рутинного фізичного навантаження,

не супроводжується нудотою та блюванням. Цей тип головного болю характерний для молодих осіб або осіб середнього віку, однаковою мірою поширений серед чоловіків і жінок, хоча суб'єктивно жінки відчують біль сильніше [6, 15, 16]. ГБН має епізодичні та хронічні форми. У класифікації Міжнародного товариства головного болю спорадичний епізодичний ГБН має такі характеристики [5]:

1. Наявність хоча б 10 епізодів головного болю (раз на місяць, або хоча б 12 днів на рік, або більше однієї, але менше 15 днів за місяць), що відповідають критеріям, зазначеним у пунктах 2–5.
2. Кожен окремий епізод головного болю триває від 30 хвилин до 7 днів.
3. Біль повинен мати хоча б 2 з таких ознак:
 - двобічний;
 - тиснучий, непульсуючий;
 - від легкого до помірного ступеня інтенсивності;
 - не посилюється від фізичної активності, ходьби, підйому сходами.
4. Обидва наступні критерії обов'язкові:
 - відсутні нудота або блювання;
 - немає фотофобії або фонофобії.
5. Головний біль не спричинений ніяким іншим відомим захворюванням.

Хронічний ГБН діагностують за наявності головного болю понад 15 днів за місяць 3 місяці поспіль, що відповідає 180 дням за рік [5].

ГБН потребує проведення диференціальної діагностики з іншими видами головного болю, зокрема з мігренню, яка є другим за поширеністю видом первинного головного болю, цервікогенним головним болем [17, 18] (табл. 1).

Відповідно до сучасних уявлень, лікування ГБН повинно бути комплексним, включаючи зміну способу життя, усунення внутрішніх та зовнішніх джерел емоційного напруження, медикаментозну терапію [10].

Відповідно до протоколів МОЗ, лікування головного болю напруження включає вгамування епізодичного головного болю напруження та терапію хронічного ГБН. Зокрема, для лікування епізодичного ГБН можливе застосування: фізичних вправ, розтягування, короткочасного (5 днів) курсу парацетамолу (рівень доказовості А) або **нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (рівень доказовості С) у поєднанні з міорелаксантами або бензодіазепінами (за необхідності)** [16]. При виборі НПЗП слід відмітити препарат декскетопрофен (Сертофен, рис. 1) в таблетках з огляду на швидкість настання знеболюючого ефекту та його вираженість, а також добру переносимість при монотерапії больових синдромів середньої та високої інтенсивності, що підтверджена в численних клінічних дослідженнях. Відсутність синдрому звикання і гарний профіль безпеки дозволяють використовувати препарат не тільки для лікування гострого болю, а й для терапії хронічних больових синдромів у період загострення, на що вказують дані систематичного огляду застосування цього лікарського засобу при лікуванні гострого та хронічного болю [19].



Рисунок 1

Хронічний ГБН передбачає: припинення надмірного вживання знеболюючих препаратів, якщо воно практикується; застосування регулярних фізичних вправ, скандинавської ходьби (не використовувати бігову доріжку), масажу, відвідування сауни; зміну ергономіки робочого місця; релаксацію (рекомендуються йога та пілатес); оцінку стресових чинників (якщо можливо — уникати їх); фізіотерапію, ортопедичну мануальну фізичну терапію; акупунктуру; введення анестетиків та/або кортикостероїдів у тригерні точки; медикаментозну терапію: амітриптилін 10–25 мг ввечері не більше ніж 3 місяці (побічні дії проявляються слабкістю, сухістю в роті, запамороченням), нортриптилін 25–50 мг увечері, дозу можна збільшити, якщо це потрібно, але з контролем побічних ефектів (такі ж, як і в амітриптиліну); міорелаксанти (наприклад, тіоколхікозид) у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими препаратами; селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну або венлафаксин не ефективні в лікуванні хронічного головного болю напруження (рівень доказовості D). Користь від призначення ботулінотерапії при головному болю напруження сумнівна [20].

Таблиця 1. Диференціальна діагностика ГБН, мігрень та цервікогенного ГБ

Клінічні характеристики	ГБН	Мігрень	Цервікогенний головний біль
Характер болю	Давлячий, тиснучий	Ппульсуючий	Непульсуючий
Локалізація болю	З обох боків у скронях, може бути в потиличній ділянці або генералізований	Як правило, односторонній (частіше в скроневій ділянці або ретроорбітально)	Односторонній, іррадіює з потилиці до фронтальної частини, може бути в ділянці обличчя
Пов'язані з болем характеристики	Нечіткість зору, зазвичай немає нудоти, фото-, фоно- та осмофобії, можуть бути наявні порушення сну	Фотопсії, нудота, блювання, фото-, фоно- та осмофобія	Іноді супроводжується болем у верхній кінцівці
Фактори, що сприяють виникненню болю	Виникає під час стресових ситуацій	Виникає після стресових ситуацій; за наявності певних запахів, при вживанні деякої їжі, алкоголю; при гормональних змінах	Біль посилюється при рухах чи маніпуляціях на шийному відділі, або при знаходженні голови в нерухомому положенні тривалий час, або від місцевого тиску на задню частину шиї або потилицю; наявність попередньої травми голови або шийного відділу хребта, або попередня хлестова травма, або випадки кривошиї
Заходи для лікування нападу	Відпочинок, застосування анальгетиків, алкоголь може також послабити прояви болю	Триптани, анальгетики на самому початку болю	Інфільтрація місцевим анестетиком великого потиличного нерва або нервового корінця C2, фізична, мануальна терапія
Профілактика	Вживання трициклічних антидепресантів	Еренумаб, бета-блокатори, флунаризин, антиконвульсанти, трициклічні антидепресанти	Вправи на релаксацію, правильне розміщення голови вночі, когнітивна поведінкова терапія

Мігрень

Мігрень — другий за поширеністю після ГБН тип первинного головного болю. Характеризується сильним болем часто однієї половини голови, що триває кілька годин, часто супроводжується нудотою (іноді блюванням), фотофобією та фонофобією. Від мігрені значно частіше страждають жінки [5, 6, 8]. Головний біль при мігрені має такі характеристики: погіршується при фізичній активності й може зникати під час сну; через підвищену чутливість до світла і шуму пацієнти під час нападу намагаються знаходитись у темній тихій кімнаті; часто зустрічається непереносимість запахів; алодинію (біль навіть від легкого торкання шкіри певних ділянок під час нападів) описують 70 % пацієнтів. У більшості пацієнтів напади майже завжди бувають на одному боці голови, але якщо постійно уражена одна половина, слід підозрювати вторинний головний біль. До найпоширеніших чинників, що провокують напад мігрені, належать: емоційний стрес (відповідальність, хвилювання, високі вимоги, напруження), або, навпаки, обмеження стресу та тривале знаходження у ліжку (мігрень вихідного дня); прийом оральних контрацептивів; метеорологічні зміни; світлові подразники (яскраве сонячне світло); менструація; травми; дієтичні чинники (вживання шоколаду, сирів, червоного вина [5, 10].

Мігрень без аури (також називається простою, або звичайною, класичною мігренню), єдиний неврологічний прояв — головний біль, цим вона відрізняється від мігрені з аурою (ускладнена мігрень), що має додаткові неврологічні прояви. Згідно з даними Міжнародного товариства головного болю, для встановлення діагнозу мігрені без аури існують такі критерії [5, 6]:

1. Пацієнт повинен мати хоча б 5 нападів, що відповідають пунктам 2–4.
2. Напад триває від 4 до 72 годин (якщо не вжити лікувальних заходів або вони не успішні).
3. Головний біль має хоча б одну з таких ознак:
 - однобічний;
 - пульсуючий характер;
 - помірна або сильна інтенсивність;
 - біль погіршується при ходьбі, підйомі сходами, звичній активності, яких пацієнт намагається уникати.
4. Хоча б один з таких симптомів наявний під час головного болю:
 - нудота і/або блювання;
 - підвищена чутливість до світла та шуму.
5. Головні болі не пов'язані з будь-яким іншим захворюванням.

У випадку класичної мігрені при неврологічному огляді не виявляється патології. На електроенцефалограмі можуть бути неспецифічні зміни, як правило, повільні хвилі. У разі хронічної мігрені напади відмічаються понад 15 днів на місяць протягом останніх 3 місяців. Небезпечним для життя станом є мігренозний статус — сильний напад мігрені, що триває більше як 72 години [10]. Також виділяють мігрень з аурою [5, 10]:

- мігрень з офтальмологічною аурою, що характеризується візуальними симптомами, які передують

головному болю. Найчастіше це миготлива скотома, миготлива, обмежена світлом фігура, зигзагоподібна лінія, яку видно в обох очах. Миготлива скотома супроводжується нападом болю в половині голови, зазвичай на протилежному боці. Іноді після цього немає мігрені (мігрень без мігрені); у пацієнтів із таким типом мігрені може розвинути необоротний дефект зорового поля;

- офтальмоплегічна мігрень — головний біль, що супроводжується іпсилатеральною слабкістю очорухових м'язів через параліч очорухового нерва. Типовий біль половини голови настає після неврологічних порушень, іпси- або контралатерально, що дозволяє встановити діагноз мігрені. Також головний біль може бути відсутнім;

- сімейна геміплегічна мігрень, що характеризується повторними нападами, асоційованими з транзиторними геміпарезом, геміплегією, або гімісенсорним дефіцитом, що зникає протягом години. У більшості пацієнтів цей розлад наявний і у родичів першої або другої лінії;

- базиллярна мігрень — симптоми відображають патофізіологічні процеси в обох гемісферах та у стовбурі головного мозку, включають різні комбінації дизартрії, головокружіння, дзвону у вухах, втрати слуху, двоїння в очах, атаксії, одночасно з двобічною парестезією та геміанопсією, порушенням зору обох геміполів в обох очах. Відмічається порушення свідомості різного ступеня — від оглушення до коми. Під час нападу в пацієнта може бути сплутана свідомість та втрата пам'яті після. Головний біль, як правило, локалізується в потилиці. Від базиллярної мігрені в основному страждають дівчата та молоді жінки.

У лікуванні мігрені виділяють такі основні положення [21, 22]:

1. Виявлення та усунення провокуючого фактора: зміна раціону, уникнення пізнього відходження до сну, довгого сну, зміна методу контрацепції тощо.

2. Лікування гострого нападу: у більшості пацієнтів біль знімається від прийому простих анальгетиків (парацетамол, аспірин, декскетопрофен) або безрецептурних комбінованих препаратів. Своєчасне адекватне знеболювання дозволяє не тільки запобігти формуванню «больової пам'яті», а й перешкоджає хронізації болю.

Серед простих анальгетиків доцільно звернути увагу на Сертофен (декскетопрофен). Такий вибір обґрунтований тим, що Сертофен має виражений і швидкий знеболюючий і протизапальний ефект, а також хороший профіль безпеки, що обумовлений його коротким періодом напіввиведення й відсутністю кумулятивного ефекту. Наявність двох форм випуску дозволяє зручно комбінувати терапію — препарат Сертофен випускається в ампулах по 2 мл і таблетках по 25 мг. Призначається коротким курсом: розчин — не більше 2 днів, таблетована форма — до 5 днів (рис. 2). Швидкість досягнення ефекту, що є відмітною характеристикою декскетопрофену, є додатковим аргументом на користь того, щоб вважати декскетопрофен препаратом вибору для купірування мігренозних нападів незалежно від наявності аури.

Засіб ПЕРШОЇ ЛІНІЇ для купірування больового синдрому

**РОЗШИРЕННЯ
МОЖЛИВОСТЕЙ
АНАЛГЕТИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ**

СЕРТОФЕН dexketoprofen

Рекомендована доза — 50 мг, з інтервалом 8–12 годин.
Максимальна добова доза — 150 мг.
Не більше 2 дб.

ампули 50 мг / 2 мл
в/м, в/в, в/в крапельно

Рекомендована доза — 12,5 мг (1/2 таб.) кожні 4–6 годин або 25 мг (1 таб.) кожні 8 годин.
Максимальна добова доза — 75 мг.

таблетки 25 мг / № 10

Повітряний біль, сильний біль

Легкий біль

Рисунок 2

Для деяких пацієнтів застосування антиеметиків важливіше, ніж знеболювання (домперидон, метоклопрамід). У випадку профузного блювання антиеметики застосовують ректально. Більш специфічне лікування включає агоністи серотоніну (суматриптан, алмотриптан, елетриптан, фроватриптан, наратриптан, золмітриптан).

3. Для пацієнтів, які страждають від частих (більше як 9 разів на місяць) нападів, обов'язково необхідне профілактичне лікування для запобігання нападам, що включає декілька ліній медикаментозних препаратів. До засобів першої лінії належать: бета-блокатори, флунаризин, антиконвульсанти, ботулотоксин. До препаратів другої лінії належать: габапентин, амітриптилін, венлафаксин, магnezія [21, 22]. До нових препаратів, що порівняно недавно з'явилися і довели свою ефективність, належать антитіла до рецепторів пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, який відіграє значну роль у патогенезі мігрени. До таких препаратів належить моноклональне антитіло еренумаб, який вводять раз на місяць в дозі 70–140 мг і який довів свою ефективність та безпечність у лікуванні пацієнтів із мігренню [23, 24].

Кластерний головний біль

До первинного головного болю також належить кластерний головний біль, відомий як тригемінальна вегетативна цефалгія, від якого втричі частіше страждають чоловіки. Кластерний головний біль може виникати в будь-якому віці, але типовий вік початку — приблизно 30 років. До факторів ризику цього виду головного болю належать: чоловіча стать, вік понад 30 років; споживання алкоголю; попередня операція на мозку або травма голови. Кластерний головний біль — це односторонній головний біль, що має принаймні один вегетативний симптом, іпсилатеральний до головного болю. Парасимпатичні нервові волокна є частиною трійчастого вегетативного рефлексу, саме це викликає вегетативні симптоми, включаючи ін'єкцію кон'юнктиви або слезотечу, ринорею та вазодилатацію обличчя. Епізоди сильного болю в орбітальній ділянці тривають від 15 хв до 3 год, іноді виникає птоз та синдром Горнера. Напади головного болю трапляються часто через день, до восьми разів на день. Зазвичай вони виникають приблизно в один і той же час доби,

найчастіше вночі. Більшість пацієнтів мають щоденні напади, що повторюються тижнями, навіть місяцями, із подальшою ремісією впродовж місяців — років. Під час нападу пацієнт не знає спокою, активно ходить, кидається, на відміну від мігрени, коли пацієнтові потрібен спокій [25].

Гострий напад купірується киснем, ін'єкцією або назальним впорскуванням суматриптану (рівень доказовості А) [26]. Пероральний прийом будь-якої форми триптанів не рекомендується, оскільки час настання їх дії часто довший, ніж тривалість нападу головного болю. Інші варіанти лікування включають інтраназальний лідокаїн та ерготамін. Для профілактики кластерного головного болю застосовується субокципітальна блокада, що має незначні побічні події, включаючи мінущі болі в місці ін'єкції та головний біль низького рівня. Верапаміл належить до профілактичних препаратів, що найчастіше застосовуються, однак рекомендується робити регулярні ЕКГ для контролю функції серця, коли пацієнт вживає цей препарат. Що цікаво, незважаючи на популярність верапамілу серед провайдерів, він має лише рекомендацію рівня С. Інші фармакологічні варіанти включають літій, пероральні стероїди, вальпроєву кислоту, мелатонін та інтраназальний капсаїцин [27, 28]. Глибока стимуляція гіпоталамуса виявилася успішною при лікуванні стійких до лікарських засобів пацієнтів [29].

Цервікогенний головний біль

У структурі вторинного головного болю досить поширений цервікогенний головний біль — біль у ділянці голови або обличчя, спричинений патологічним процесом в кісткових чи м'яких тканинах шиї. Цервікогенний головний біль є зазвичай однобічним, локалізується в потилиці або іррадіює ззаду на передню частину голови, може бути в ділянці обличчя, посилюється при певних рухах голови або в певних положеннях (тривале читання) або вночі, коли голова довгий час знаходиться в незручному положенні. Цей головний біль часто супроводжується обмеженням обсягу рухів в шиї [30–32].

Діагностичні критерії цервікогенного ГБ включають [18]:

- біль іррадіює з потилиці до фронтальної частини, зазвичай однобічний, неппульсуючий, помірної сили;
- наявність попередньої травми голови або шийного відділу хребта, або попередня хлстова травма, або випадки кривошийї;
- іноді супроводжується болем у верхній кінцівці;
- клінічний та/або радіологічний доказ патології шийного відділу хребта;
- біль посилюється при рухах чи маніпуляціях на шийному відділі, або знаходженні голови в нерухомому положенні тривалий час, або від місцевого тиску на задню частину шиї або потилицю;
- біль тимчасово усувається при інфільтрації місцевим анестетиком великого потиличного нерва або нервового корінця С2;
- біль лише іноді може супроводжуватися такими проявами, як головокружіння, нудота, розмиті поля

зору, фоно- і фотофобія, дизартрія, однак їх частота значно менша, ніж при мігрені;

— пацієнти відмічають, що біль не зменшується при застосуванні триптанів, ерготаміну та індометацину.

Візуалізація шийного відділу хребта недостатньо чутлива для діагностики цервікогенного головного болю: відповідно до даних сучасних досліджень, не було виявлено жодних специфічних радіологічних аномалій. Найчастішими нейровізуалізаційними висновками в пацієнтів із цервікогенним головним болем були: випрямлення шийного лордозу та протрузії міжхребцевих дисків. Зазвичай МРТ допомагає виключити деформації Кіарі, виявити патологію нервового корінця або навіть патологію спинного мозку [33–35].

Лікування цервікогенного головного болю є мультидисциплінарним. Фізична терапія вважається першою лінією лікування. Мануальна терапія та вправи ефективні при лікуванні цервікогенного головного болю. Так, за наявності кривошийї можливе витягування [36].

Іншим варіантом для лікування цервікогенного головного болю є інтервенційне лікування, що може відрізнитися залежно від причини головного болю. Існує низка доказів того, що епідуральна шийна ін'єкція стероїдів має певні переваги при лікуванні такого головного болю. Стероїди можуть виявитися ефективним завдяки теорії про те, що біль продовжує сенсibilізувати шийні корінці й ініціює циркулюючий біль і мікросудинне запалення. Постійний (хронічний) цервікогенний ГБ може зніматися при застосуванні відносної іммобілізації шийного відділу хребта м'яким або жорстким шийним комірцем на кілька днів; завдяки правильному розміщенню голови вночі, місцевим гарячим аплікаціям, застосуванню міорелаксантів, нестероїдних протизапальних препаратів [18]. Препаратом вибору є декскетопрофен (Сертофен), що має швидкий і виражений знеболюючий ефект, оптимальний профіль безпеки і різні форми випуску — ампули для ін'єкцій і таблетки. Перевага декскетопрофену (Сертофену) обумовлена подвійним механізмом дії, центральним і периферичним, а також тим, що він швидко усуває біль і перешкоджає його хронізації, запобігаючи тим самим формуванню «больової пам'яті». Препарат починає діяти вже через 30 хвилин після прийому. Аналгетичний ефект зберігається 4–6 год (для таблетованої форми).

Вплив на міофасціальну дисфункцію шийного відділу хребта фармакологічно здійснюється за допомогою міорелаксантів із центральним механізмом дії: вони знімають спазм, не впливаючи на передачу нервово-м'язового імпульсу. З огляду на необхідність швидкого, ефективного й тривалого міорелаксуючого ефекту на особливу увагу заслуговує препарат Мускомед (тіоколікозид) виробництва компанії World Medicine, який на відміну від інших доступних в Україні міорелаксантів існує в різних лікарських формах (рис. 3): капсули, ін'єкції, крем (ця лікарська форма тіоколікозиду вже давно ефективно застосовується в інших країнах при лікуванні різних патологічних станів, пов'язаних із

м'язовим перенапруженням і спазмом). Тіоколікозид, який отримують з натурального глікозиду — коллікозиду, виявляє селективну афінність до гамма-аміноасляної кислоти і гліцеринових рецепторів, що обумовлює його дію при різних спазмах як центрального, так і місцевого характеру. Мускомед не чинить курареподібної дії, а тому не викликає паралічу й не впливає на серцево-судинну й дихальну системи. Чинячи міорелаксуючу, протизапальну й знеболювальну дію, тіоколікозид має мінімальні побічні ефекти.



Рисунок 3

У численних дослідженнях була показана виражена терапевтична дія препарату Мускомед при різних м'язово-тонічних синдромах. Також є сучасні дані літератури щодо клінічної ефективності й безпечності застосування тіоколікозиду при лікуванні спастичності в пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту. Отже, виражена терапевтична дія на м'язово-тонічні синдроми з дозозалежним клінічним ефектом, зручність застосування за наявності різних лікарських форм із можливою комбінацією ін'єкційної форми й капсульної дозволяють рекомендувати застосування препарату Мускомед у комплексному лікуванні пацієнтів з епізодичним головним болем напруження й цервікогенним головним болем із метою підвищення клінічної ефективності терапії й зменшення ризику хронізації болю.

Діагностика та диференціальна Діагностика головного болю

Для вдалої та вчасної діагностики небезпечних видів головного болю необхідно пам'ятати про наявність «червоних прапорців» [3, 4]:

- Головний біль невідомого походження, що виник вперше, особливо якщо вік пацієнта понад 40 років.
- Тривалий головний біль:
 - прогресуючий сильний головний біль;
 - розриваючий головний біль;
 - головний біль, що з'являється лише з одного боку в одній і тій самій локалізації (окрім кластерного або невралгії трійчастого нерва, які завжди з'являються з одного і того ж боку).
- Головний біль із супутніми ознаками:
 - блювання (окрім випадку мігрені);
 - прогресуючі зміни особистості;

— епілептичні судоми.

4. Головний біль, що супроводжується неврологічними порушеннями:

— неврологічним дефіцитом;

— набряком диска зорового нерва;

— нейропсихологічними порушеннями.

5. Головний біль, що не відповідає критеріям інших типів.

Якщо біль відповідає вищевказаним критеріям, потрібно продовжувати обстеження з обов'язковим використанням методів нейровізуалізації [4, 5, 10].

При субарахноїдальному крововиливі виникає класичний раптовий надзвичайно сильний головний біль, що нагадує удар бейсбольною битою. Може супроводжуватися втратою свідомості та фокальними неврологічними знаками. Субарахноїдальна кров провокує скутість м'язів шиї. На даний час, на жаль, близько 50 % пацієнтам встановлюється неправильний діагноз. Потрібен клінічний досвід, щоб запідозрити субарахноїдальний крововилив [10, 37].

Менінгіт характеризується прогресуючим головним болем, що розвивається протягом кількох годин чи діб. Він супроводжується лихоманкою та скутістю м'язів шиї, також можуть бути петехіальний висип і порушення свідомості. При ранньому початку лікування прогноз сприятливий, потрібне ретельне обстеження пацієнта при підозрі на менінгіт із метою виявлення ознак інфекційного синдрому, загальномозкових проявів, менінгеальних знаків та інфекційно-запальних змін у лікворі, що дає можливість встановити пацієнту такий діагноз [10].

Небезпечний вторинний головний біль може виникати при скроневої артеріїті (гігантоклітинний артеріїт) — васкуліті, що уражає артерії середнього розміру. Це небезпечне захворювання, тому що може уражати артерії сітківки та спричинити сліпоту. Він виникає в осіб віком понад 50 років, і ризик виникнення збільшується з віком (1 на 100 000 у віці понад 50 та 800 на 100 000 у віці понад 80 років). Жінки страждають від артеріїту вдвічі частіше за чоловіків. Цей вид головного болю має підступний початок та може бути однобічним або більш генералізованим, хоча зазвичай локалізується в скроневої ділянках. Шкіра волосяної частини голови стає чутливою. Поява болю при жуванні — специфічний симптом. 25 % пацієнтів також мають генералізований суглобовий і м'язовий біль, як при ревматичній поліміалгії. При цьому захворюванні значно збільшується ШОЕ, зазвичай приблизно до 60–100 мм/год, як і інші серологічні маркери запалення (в'язкість плазми крові, С-реактивний білок). Діагноз підтверджується результатами біопсії скроневої артерії; хоча він може виявитись негативним, оскільки вогнища артеріїту розміщуються фрагментарно. При підозрі на це захворювання потрібно негайно розпочинати лікування кортикостероїдами, щоб запобігти виникненню сліпоты. Під час лікування необхідний моніторинг ШОЕ. Лікування зазвичай припиняють в межах 2 років [38].

Класичний головний біль при підвищенні внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) має генералізований характер та посилюється при рухах, що призводять

до підвищення ВЧТ (кашель, нагинання, положення лежачи). Саме тому таким пацієнтам погано при пробудженні, але через деякий час вони почувають себе краще, коли вертикалізуються. Внутрішньочерепну гіпертензію можна запідозрити при наявності в пацієнта таких ознак та симптомів: головний біль, блювання та змінений психічний статус, що супроводжуються змінами свідомості від сонливості до коми. Зміни зору можуть варіюватися від помутніння зору, диплопії, світлобоязні до набряку диска зорового нерва та, зрештою, атрофії зорового нерва. Можуть бути фокальні неврологічні симптоми: параліч 6-ї або 3-ї пар черепних нервів, специфічна ознака — набряк диска зорового нерва та порушення свідомості. Лише у 20 % пацієнтів із внутрішньочерепними пухлинами головний біль є клінічним проявом. У пацієнта може також бути виявлена тріада Кушинга — гіпертонія, брадикардія та нерегулярне дихання, що є ознакою формування грижі мозку [10, 39].

Вторинний головний біль може також виникати при ідіопатичній внутрішньочерепній гіпертензії (ІВГ), або доброякісній внутрішньочерепній гіпертензії (pseudotumour cerebri), проявляється синдромом підвищення ВЧТ, часто пов'язаний із машинним шумом у вухах. Страждають майже виключно молоді жінки з ожирінням. Точна етіологія невідома. Установлення діагнозу ІВГ можливе за відсутності структурних причин підвищення ВЧТ на МРТ, при виявленні ознак підвищення тиску ліквору під час люмбальної пункції (більше 30 см) та за умови нормального його біохімічного складу. Якщо даний стан не лікувати, він призводить до дефектів зорових полів через загрозу ураження зорового нерва. З терапевтичною метою застосовується люмбальна пункція, ацеталозамід (знижує тиск ліквору), рекомендується зниження ваги. Проводять обстеження полів зору в динаміці. В окремих випадках проводять люмбоперитонеальне шунтування [40].

Тромбоз венозних синусів має схожу клінічну картину та часто пов'язаний із прийомом оральних контрацептивів, дегідратацією, порушенням згортання крові та вушними інфекціями. Для встановлення діагнозу проводиться МР-венографія; застосовують лікування антикоагулянтами [10].

Вторинний небезпечний головний біль може виникати при розшаруванні артерій. Зокрема, розшарування внутрішньої сонної артерії може виникнути спонтанно або після навіть легкої травми голови чи шиї. Це спричиняє сильний однобічний біль у шиї, що іррадіює в обличчя та скроню. Іноді цей стан супроводжується розвитком синдрому Горнера. Ознаки ішемії головного мозку можуть бути відсутні. Лікування залежить від багатьох факторів, таких як причина (травматична або спонтанна), та від того, чи стався в пацієнта інсульт. Якщо немає протипоказань, можуть застосовуватися антитромбоцитарні засоби або, частіше, антикоагулянти, щоб мінімізувати ризик інсульту. Також деяким пацієнтам за наявності показань може бути рекомендоване ендovasкулярне стентування [41].

Розшарування вертебральних артерій спричиняє біль у потиличній та комірцевій ділянках; виникає спонтанно, після місцевої травми або після хлстової травми шийного відділу хребта. Клінічні прояви виникають, лише якщо вертебральна, базилярна артерія або їх гілки звужені або перекриті емболом/тромбом. У 70 % пацієнтів спостерігається певний тип неврологічного дефіциту, який може виникнути пізніше. Найпоширенішим місцем локалізації інфаркту при цьому є мозочок із розвитком синдрому Валленберга. Серед неврологічних симптомів переважають запаморочення, атаксія, дисфагія (ураження 9-ї і 10-ї пар черепних нервів), одностороння втрата слуху, дизартрія, диплопія та вертиго. Для діагностики використовуються КТ головного мозку, КТ- або МР-ангіографія, в окремих випадках церебральна ангіографія. Метою лікування є запобігання інсульту, що є ускладненням розшарування хребетної артерії. Лікування проводиться за допомогою антикоагулянтів, як правило, гепарину. За наявності показань та відсутності протипоказань слід розпочати тромболітичну терапію, якщо час від початку симптомів не перевищує 4,5 год [42].

Головний біль при синдромі внутрішньочерепної гіпотензії виникає у зв'язку зі зниженням ВЧТ. Синдром може виникнути після травматичного ураження головного мозку через втрату ліквору (під час люмбальної пункції, через розширену оболонку нервового корінця, через розрив твердої оболонки, наприклад, кістковим уламком) або без чіткої видимої причини. При цьому має місце сильний ортостатичний головний біль, що виникає, коли пацієнт займає вертикальне положення, знижується в горизонтальному. Постійна сильна внутрішньочерепна гіпотензія може проявлятися сплутаністю свідомості, нудотою/блюванням, дзвоном у вухах, втратою слуху та диплопією. Прогноз, як правило, сприятливий: зазвичай розлад спонтанно минає. Ефективність ліжкового режиму, вживання рідини та інфузії фізіологічного розчину не мають чіткої доказової бази. Може бути ефективним застосування кофеїну. Хірургічне усунення джерела ліквореї виконують у випадках крайньої необхідності [10].

Висновки

1. Головний біль є досить поширеною проблемою в повсякденній клінічній практиці та має безліч причин.
2. Нервова система відіграє ключову роль у передачі та обробці ноцицептивних імпульсів та сприйнятті болю.
3. Захворювання нервової системи досить часто можуть бути причиною вираженого та непереносимого болю, який може бути єдиним проявом захворювання. До неврологів на консультацію досить часто звертаються пацієнти з проблемами головного болю, що має вторинний характер і може виникати при наявності розладів поза межами нервової системи.
4. Ретельно зібраний анамнез має ключове значення для розуміння проблеми головного болю в кожного конкретного пацієнта.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007. 27. 193-210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.
2. Hershey A.D. Pediatric Headache. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2015. 21(4 Headache). 1132-1145. doi: 10.1212/CON.000000000000197.
3. Katz M. The Cost-Effective Evaluation of Uncomplicated Headache. *Med. Clin. North Am.* 2016. 100(5). 1009-1017. doi: 10.1016/j.mcna.2016.04.009.
4. Kaniecki R.G., Levin A.D. Headache in the elderly. *Handb. Clin. Neurol.* 2019. 167. 511-528. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00028-5.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. *Cephalalgia*. 2013. 339. 629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*. 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018. 38(1). P. 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
7. Carbaat P.A., Couturier E.G. Hoofdpijn: classificatie en diagnose [Headache: classification and diagnosis]. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2016. 123(11). P. 539-544. doi: 10.5177/ntvt.2016.11.16122.
8. Peretz A.M., Minen M.T., Cowan R., Strauss L.D. Migraine Action Plan (MAP). *Headache*. 2018. 58(2). P. 355-356. doi: 10.1111/head.13255.
9. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012. 11(10). P. 906-917. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
10. Mattle H., Mumenthaler M. *Fundamentals of Neurology: An Illustrated Guide*. 2nd ed. Thieme. 2017. 456 p.
11. Filler L., Akhter M., Nimlos P. Evaluation and Management of the Emergency Department Headache. *Semin Neurol.* 2019. 39(1). P. 20-26. doi: 10.1055/s-0038-1677023.
12. Carmienke S., Holle-Lee D. Triage bei Kopfschmerz in der Hausarztpraxis: Wann einweisen? [Triage in Case of Headache in General Practice: When to Refer?]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2019. 144(10). P. 651-658. doi: 10.1055/a-0759-8052.
13. Sclater C. Headache: Tension-Type Headache. *F.P. Essent.* 2018. 473. P. 17-20.
14. Steiner T.J., Stovner L.J., Katsarava Z. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J. Headache Pain.* 2014. 15. P. 31. doi: 10.1186/1129-2377-15-31.
15. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The international classification of headache disorders*. *Cephalalgia*. 2004. 24(Suppl. 1). P. 1-160.
16. Färkkilä M. Настанова 00791. Головний біль напругу. Настанови на засадах доказової медицини. Створені Duedecim Medical Publications, Ltd. Адаптовані для України групою експертів МОЗ України. 2017. guidelines.moz.gov.ua.
17. Beran R.G. Headache. In: *Neurology for General Practitioners*. Sydney: Elsevier, 2012. P. 45-55.
18. Khalili Y.A., Murphy P.B. Headache, Cervicogenic. *Stat Pearls Publishing LLC*. 2019. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
19. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology*. 2008. 8. 11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
20. Steen I.S., Matzen H. Incidental Treatment of a Subclinical Chronic Tension-Type Headache by Cosmetic Use of Botulinum Toxin A: A Case Report. *Case Rep. Dermatol.* 2017. 9. P. 249-253 doi: 10.1159/000484657.

21. American Headache Society. *The American Headache Society Position Statement on Intergrating New Migraine Treatments into Clinical Practice*. *Headache*. 2019. 59(1). P. 1-18. <https://onlinelibrary.doi/10.1111/head.13456>.
22. Brauser D. *AHS Releases Updated Guidance on Migraine Treatment*. *Medscape Medical News*. January 10, 2019. <https://www.Medscape.com/viewarticle/907493>.
23. Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U. et al. *Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine*. *Cephalgia*. 2019. 39(11). P. 1455-1464. doi.org/10.1177/0333102419854082.
24. Tepper S., Ashina M., Reuter U. et al. *Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*. *Lancet Neurol*. 2017. 16(6). P. 425-434. [doi: 10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2).
25. Kandel S.A., Mandiga P. *Cluster Headache*. [Updated 2020 Jun 30]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544241/>
26. Tepper D. *Oxygen for Cluster Headache*. *Headache*. 2017. 57(9). P. 1493-1494. [doi: 10.1111/head.13085](https://doi.org/10.1111/head.13085).
27. Hoffmann J., May A. *Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache*. *Lancet Neurol*. 2018. 17(1). P. 75-83. [doi: 10.1016/S1474-4422\(17\)30405-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30405-2).
28. Robbins M.S., Starling A.J., Pringsheim T.M., Becker W.J., Schwedt T.J. *Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines*. *Headache*. 2016. 56(7). P. 1093-1106. [doi: 10.1111/head.12866](https://doi.org/10.1111/head.12866).
29. Láinez M.J., Guillaumon E. *Cluster headache and other TACs: Pathophysiology and neurostimulation options*. *Headache*. 2017. 57(2). P. 327-335. [doi: 10.1111/head.12874](https://doi.org/10.1111/head.12874).
30. Kane A.W., Diaz D.S., Moore C. *Physical Therapy Management of Adults with Mild Traumatic Brain Injury*. *Semin Speech Lang*. 2019. 40(1). P. 36-47. [doi: 10.1055/s-0038-1676652](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676652).
31. Moye L.S., Tipton A.F., Dripps I. et al. *Delta opioid receptor agonists are effective for multiple types of headache disorders*. *Neuropharmacology*. 2018. 14. 148. P. 77-86. [doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.017](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.12.017).
32. Mares C., Dagher J.H., Harissi-Dagher M. *Narrative Review of the Pathophysiology of Headaches and Photosensitivity in Mild Traumatic Brain Injury and Concussion*. *Can. J. Neurol. Sci*. 2019. 46(1). P. 14-22. [doi: 10.1017/cjn.2018.361](https://doi.org/10.1017/cjn.2018.361).
33. Peixoto C., Hyland L., Buchanan D.M., Langille E., Nahas R. *The polytrauma clinical triad in patients with chronic pain after motor vehicle collision*. *J. Pain Res*. 2018. 11. P. 1927-1936. [doi: 10.2147/JPR.S165077](https://doi.org/10.2147/JPR.S165077).
34. Ko H.C., Son B.C. *Chronic Unilateral Temporo-Occipital Headache Attributed to Unilateral C3 Radiculopathy*. *Asian J. Neurosurg*. 2018. 13(4). P. 1229-1232. [doi: 10.4103/ajns.AJNS_197_17](https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_197_17).
35. Register-Mihalik J.K., Vander Vegt C.B., Cools M., Carneiro K. *Factors Associated with Sport-Related Post-concussion Headache and Opportunities for Treatment*. *Curr. Pain Headache Rep*. 2018. 10. 22(11). P. 75. [doi: 10.1007/s11916-018-0724-2](https://doi.org/10.1007/s11916-018-0724-2).
36. Park S.K., Yang D. J., Kim J.H. et al. *Effects of cervical stretching and cranio-cervical flexion exercises on cervical muscle characteristics and posture of patients with cervicogenic headache*. *J. Phys. Ther. Sci*. 2017. 29. P. 1836-1840. [doi: 10.1589/jpts.29.1836](https://doi.org/10.1589/jpts.29.1836).
37. Kairys N., Das J.M., Garg M. *Acute Subarachnoid Hemorrhage (SAH)* [Updated 2020 Feb 7]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518975>
38. Ameer M.A., Peterfy R.J., Bansal P. et al. *Temporal (Giant Cell) Arteritis*. [Updated 2020 Jul 4]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459376/>
39. Pinto V.L., Tadi P., Adeyinka A. *Increased Intracranial Pressure*. [Updated 2020 Mar 25]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482119/>
40. Mollan S.P., Hoffmann J., Sinclair A.J. *Advances in the understanding of headache in idiopathic intracranial hypertension*. *Curr. Opin. Neurol*. 2019. 32(1). P. 92-98. [doi: 10.1097/WCO.0000000000000651](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000651).
41. Goodfriend S.D., Tadi P., Koury R. *Carotid Artery Dissection*. [Updated 2020 Mar 30]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430835/>
42. Britt T.B., Agarwal S. *Vertebral Artery Dissection*. [Updated 2020 Jun 25]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441827/>

Отримано/Received 04.02.2020

Рецензовано/Revised 10.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2020 ■

Копчак О.О.

ЧВУЗ «Київський медичний університет», г. Київ, Україна

Дифференціальна діагностика головної болю

Резюме. В статті приведені сучасні уявлення про етіологію, клінічні прояви, діагностичні критерії та основні аспекти диференціальної діагностики головної болю. Розглянуті ключові положення літальної

тактики при різних видах первинної та вторинної головної болю з позиції доказальної медицини.

Ключові слова: головна біль; клініка; диференціальна діагностика; літання

О.О. Копчак

Private Higher Education Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Differential diagnosis of headache

Abstract. The article presents modern ideas about the etiology, clinical manifestations, diagnostic criteria and the main aspects of differential diagnosis of headache. The key provisions of treatment for different types of primary and secondary

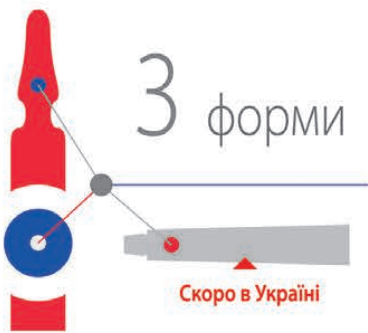
headache are considered from the standpoint of evidence-based medicine.

Keywords: headache; clinical picture; differential diagnosis; treatment

СЕРТОФЕН

dexketoprofen

Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб



Засіб ПЕРШОЇ ЛІНІЇ
для купірування
больового синдрому¹

Зупиняє **БІЛЬ**



надовго*

РОЗШИРЕННЯ
МОЖЛИВОСТЕЙ
АНАЛГЕТИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ²

Скоро в Україні

*Тривалість знеболювальної дії після застосування 50 мг декскетопрофену трометамолу, як правило, становить 8 годин.

¹ Раженов В.В., Горюхова С.Г. Фармакоэкономические аспекты купирования острого болевого синдрома диклофенаком и декскетопрофена трометамолом // Трудный пациент. – 2012. – № 6.
² Дексалгин будущее анальгетической терапии уже сегодня // Аптека online. – 2006. – № 567.

СЕРТОФЕН, розчин для ін'єкцій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування декскетопрофену недоцільне. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин лікарського засобу. Нападди бронхіальної астми, бронхоспазму, гострий риніт, носові поліпи, кров'яні янча або ангіоневротичний набряк, пов'язані з попереднім застосуванням речовин анальгетичної дії. Опосередковані або фотоксичні реакції. Шлунково-кишкова кровотеча або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням НПЗЗ. Пептична виразка в активній фазі/шлунково-кишкова кровотеча, або наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі, виразок або перфорацій. Хронічна диспепсія. Хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. Шлунково-кишкова кровотеча, інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість. Геморагічний діатез та інші порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <59 мл/хв). Порушення функції печінки тяжкого ступеня (10-15 балів за шкалою Чайлда-Піто). Виразка депретація. ІІІ триместр вагітності. Період годування груддю. Нейроаксальне (інтратекальне або епідуральне) введення лікарського засобу (через вміст етанолу). **Побічні реакції.** З боку організму в цілому та реакції у місці введення: часто – біль у місці ін'єкції, реакції у місці ін'єкції, у т.ч. запалення, гематома, кровотеча. Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Можливий розвиток виразкової хвороби, перфорації або шлунково-кишкової кровотечі. За наявними даними, на тлі застосування декскетопрофену може виникнути нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспептичні явища, біль у животі, м'ялена, блювання з домішками крові, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороба Крона. Також відзначалися набряки, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність, що можуть бути спричинені застосуванням НПЗЗ. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Фармвиробник Сан. ве ТДЖ. А.Ш., Туреччина. Заявник. УОРП МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України № 1637 від 20.07.2020 р. РП/НЦА/14649/01/01. **СЕРТОФЕН**, Таблетки. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, кістково-м'язовий біль, болісні менструації, зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) або до інших компонентів препарату. Нападди бронхіальної астми, бронхоспазм, гострий риніт або розвиток поліпів у носі, кров'яні янча чи ангіоневротичного набряку внаслідок застосування засобів з подібним механізмом дії. Відомі фотоксичні або фотолергічні реакції під час застосування кетопрофену або фібратів. Активна фаза виразкової хвороби/кровотечі у травному тракті або кровотечі у травному тракті, виразки, перфорації в анамнезі. Кровотеча або перфорація у травному тракті в анамнезі, що пов'язані із застосуванням НПЗЗ. Інші кровотечі в активній фазі або підвищена кровоточивість. Геморагічний діатез та інші порушення згортання крові. Хронічна диспепсія. Хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. Тяжка серцева недостатність. Порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки. Тяжка депретація. ІІІ триместр вагітності. Період годування груддю. **Побічні реакції.** Рідко – набряк горла. Нечасто – головний біль, запаморочення, сонливість, палпації. Часто – нудота та/або блювання, біль у животі, діарея, диспепсія; нечасто – гастрит, запор, сухість у роті, метеоризм; рідко – виразкова хвороба, кровотеча з виразки або її перфорації. Нечасто – висипання. Рідко – біль у спині. Нечасто – втомованість, біль, астенія, ригідність м'язів, нездужання; рідко – периферичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРП МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРП МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України № 1860 від 21.08.2019 р. РП/НЦА/17608/01/01. **СЕРТОФЕН**, Гель. **Показання.** Запалення та біль у суглобах, судожилках, зв'язках та м'язах, зумовлені травмами і дегенеративними захворюваннями. **Протипоказання.** Відомі реакції гіперчутливості, наприклад симптоми бронхіальної астми, алергічний риніт, що виникли при застосуванні декскетопрофену, кетопрофену, фенорфену, фенорфенової кислоти, ацетилсалicyлової кислоти, інших НПЗЗ або інших компонентів препарату. Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі. Наявність в анамнезі шкірних проявів алергії при застосуванні декскетопрофену, кетопрофену, фенорфенової кислоти, фенорфену, блокаторів ультрафіолетових (УФ) променів або парфюмерних засобів. Вплив сонячних променів (навіть розсіяного світла) або УФ-опромінення у сонярії під час лікування препаратом та протягом 2 тижнів після припинення його застосування. Не наносити препарат на відкриті рани, інфіковану шкіру, слизові оболонки, екзему, вугри, статеві органи, в очі і на периферіальну ділянку. **Діти.** Показання та дозування декскетопрофену дітям віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Дуже рідко – системні реакції гіперчутливості. Нечасто – дерматит; рідко – серйозні шкірні реакції, такі як бульозний дерматит; невідомо – реакції фотосенсибілізації. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРП МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРП МЕДИЦИН ПЛАН САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України № 2488 від 17.12.2019 р. РП/НЦА/17608/02/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів^{1,2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні⁶



Препарат року 2017

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA1.EV.MI-042019-016
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca²⁺ шляхом часткового пригнічення току через Ca²⁺ канали N-типу і зниження вивільнення Ca²⁺ з інтраейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК-1 гліцин-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піридону, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назосфарингіт, кашель, шкірна висипання, астенія/стоматит/ангієтичність тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України. Таблетки: № UA11396/01/01, UA11396/01/02. Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA11396/02/01. Наказ МОЗ України від 18.03.2016 № 197. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5;71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J, et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

УДК 616.853-009.24

Дубенко А.Є.

Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, м. Харків, Україна

Формулювання діагнозу «епілепсія». Початок лікування. Перша монотерапія

Резюме. Для постановки діагнозу епілепсії і, відповідно, прийняття рішення про початок терапії хворого з епілептичними нападами потрібен розвиток у хворого неспровокованого «спонтанного» епілептичного нападу. Діагноз «епілепсія» має бути обов'язково встановлений кожному хворому, який потребує призначення протиепілептичних препаратів у зв'язку з наявністю епілептичних нападів. Лікування пацієнтів з епілепсією починають з монотерапії препаратом першої лінії вибору. Ефективність лікування оцінюють через 3 місяці після досягнення терапевтичної дози препарату. При ефективності першого призначеного протиепілептичного препарату його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом 3 років. На жаль, є дуже багато помилок, що роблять першу монотерапію неефективною. Це розподіл препаратів на «старі» та «нові» і обов'язковий початок лікування зі «старих», на той час як «нові» визначаються як препарати резерву. Ми повинні призначати будь-який препарат першої лінії безвідносно до часу його появи на ринку, і саме початок терапії з «нових» препаратів, які, безумовно, мають кращий спектр безпеки, на нашу думку, є доцільним. У хворого в ремісії слід уникати будь-якої заміни препарату (бренду на генерик, генерика на генерик і навіть генерика на бренд). Заміна може спричинити відновлення нападів, небажані явища й мати соціальні наслідки для хворого.

Ключові слова: епілепсія; епілептичний напад; формулювання діагнозу; препарат першої лінії; стартова монотерапія

Необхідно відзначити, що епілептичний напад є обов'язковим і основним симптомом епілепсії. Міжнародна протиепілептична ліга й Міжнародне бюро з епілепсії (ILAE, IBE, 2005) визначають епілептичний напад як транзиторну появу патологічних феноменів, ознак або симптомів унаслідок патологічної надмірної або синхронізованої активності нейронів головного мозку [1].

Для постановки діагнозу епілепсії і, відповідно, прийняття рішення про початок лікування хворого з епілептичними нападами потрібен розвиток у хворого неспровокованого «спонтанного» епілептичного нападу. При цьому нерідко важко встановити, наскільки напади у хворого є неспровокованими. Особливо складно це зробити при дебюті симптоматичної епілепсії, коли епілептичний напад нерідко приймають за симптом

того чи іншого церебрального процесу при переконаності клініциста в тому, що лікування цього церебрального процесу приводить до нівелювання, зникнення епілептичних нападів. У результаті маємо пізній початок терапії, розвиток епілептичного статусу, поганий ефект від застосовуваної терапії. Зворотню стороною медалі нерідко є необґрунтовано тривале призначення протиепілептичних препаратів (ПЕП) після розвитку симптоматичного нападу в гострому періоді церебрального процесу і встановлення на все життя діагнозу епілепсії. При цьому необхідно зазначити, що застосування ПЕП, особливо в ін'єкційних формах, при розвитку гострого симптоматичного епілептичного нападу (але не симптоматичної епілепсії) в більшості випадків показане, але цю терапію не слід розглядати як початок тривалого безперервного лікування епілепсії [1, 2].

Питання про те, чи є епілептичний напад спровокованим, чи ні, зазвичай є досить складним у клінічній практиці. Це пов'язано з тим, що пацієнти в більшості клінічних випадків відзначають зв'язок нападу з тією або іншою подією або захворюванням. Необхідно відзначити, що клініцисти нерідко підтримують цю лінію, і розвиток нападу пояснюється тими чи іншими причинами, а діагноз «епілептичний синдром» виставляється хворим не в разі епілептичного нападу при розвитку гострого церебрального процесу, а прив'язується до тієї чи іншої нозологічної форми, нерідко будучи єдиним клінічно значущим її синдромом.

Епілептичний напад можна вважати спровокованим, якщо він має чіткий причинно-наслідковий зв'язок з подією, яка реально може викликати епілептичний напад, або з нозологічною формою, яка в гострому періоді (тобто в момент розвитку) може викликати епілептичний напад. Необхідно пам'ятати, що спровоковані епілептичні напади, що виникли вперше, найчастіше бувають білатеральними тоніко-клонічними, без фокального початку або з ним (первинно- або вторинно-генералізовані тоніко-клонічні напади за старою класифікацією) [2, 3].

Причинами розвитку епілептичних нападів можуть бути тільки вкрай значимі для організму події, що викликають дезадаптацію. До таких можна віднести тривале позбавлення сну, тривале вживання алкоголю або інших токсичних речовин у субтоксичних дозах, порушення сну, пов'язане зі зміною його фаз, поза межне перегрівання і рідше — переохолодження організму, значне виснаження через дегідратацію тощо.

Необхідно чітко пам'ятати: щоб подібні екзогенні фактори викликали розвиток епілептичного нападу, їх вплив має бути вкрай значним, а організм суб'єкта повинен мати схильність того чи іншого ступеня.

Розвиток гострого симптоматичного нападу (onset seizure) також передбачає наявність актуального гострого тяжкого неврологічного захворювання. Таким захворюванням можуть бути геморагічний та ішемічний інсульт, гостра тяжка черепно-мозкова травма (ЧМТ), інтоксикація, відміна психоактивного препарату, що приймався тривалий час, яка супроводжується делірієм або іншими психічними симптомами, гострий інфекційний або вірусний енцефаліт тощо. Необхідно відзначити, що напад є гострим симптоматичним тільки в тому випадку, якщо він розвивається під час поточного процесу, який описаний вище, а не через певний час після його закінчення, коли йдеться про резидуальні явища того чи іншого патологічного процесу. У цьому випадку більш імовірний дебют симптоматичної епілепсії.

У клінічній практиці вкрай складно диференціювати гострий симптоматичний напад, за винятком тих випадків, коли основною маніфестацією того чи іншого гострого неврологічного розладу є саме епілептичний напад. Якщо ж між розвитком першого епілептичного нападу й дебютом гострого неврологічного стану минає понад добу, вважати такий напад гострим симптоматичним навряд чи можливо. Навіть якщо ми впевнені, що

у хворого мав місце гострий симптоматичний напад у структурі того чи іншого гострого неврологічного захворювання, пацієнти повинні надалі спостерігатися неврологом із проведенням динамічного електроенцефалографічного дослідження.

Гострий симптоматичний напад однозначно можна вважати спровокованим.

При диференціюванні спровокованого і неспровокованого нападу стосовно першого необхідно пам'ятати, що в даному випадку йдеться про те, що та чи інша подія спровокувала епілептичний напад, при цьому причинно-наслідковий зв'язок не викликає сумнівів. Не слід забувати про те, що є форми епілепсії, при яких напади провокуються різними зовнішніми подразниками — зоровими стимулами, музикою, їжею, розумовими, емоційними і фізичними навантаженнями, читанням, слуховими подразниками, гарячою водою, іноді більш екзотичними і специфічними подразниками, чищенням зубів, розмовою по телефону тощо. З вищевикладеного стає ясно, що неспровокований напад, так само як і гострий симптоматичний напад, є вкрай складним для діагностики в клінічній картині. При цьому необхідно зазначити, що гострий симптоматичний напад і спровокований напад, тобто епілептичний напад у відповідь на поза межний, нефізіологічний вплив, практично завжди є білатеральним тоніко-клонічним (генералізованим тоніко-клонічним за старою класифікацією) [2, 3].

В окремих випадках гострі симптоматичні напади мають фокальний характер із втратою свідомості або без неї з переходом у білатеральний тоніко-клонічний (простий або комплексний парціальний напад із вторинною генералізацією за старою класифікацією). Фокальний компонент на початку такого нападу зазвичай відповідає зоні ураження кори головного мозку патологічним процесом. Фокальні напади, абсанси, міоклонічні напади, атонічні напади практично ніколи не бувають гострими симптоматичними або спровокованими. Якщо у хворого розвивається подібний напад, то, мабуть, йдеться про дебют тієї чи іншої форми епілепсії або про вкрай рідкісний епілептологічний раритет, який потребує опису як вкрай рідкісний клінічний випадок.

Якщо у нас є впевненість, що у хворого трапився саме неспровокований епілептичний напад, то наступним клінічним завданням є питання про постановку діагнозу епілепсії і початок протиепілептичного лікування.

Питання про постановку діагнозу «епілепсія» є дуже непростим. Епілепсія — один з нелегких діагнозів у клінічній практиці, поставити який клініцисту складніше, ніж вирішити питання про початок тривалого, багаторічного лікування захворювання. Це можна зрозуміти, оскільки клініцист чітко розуміє, що, на превеликий жаль, життя хворого з нападами ділиться на два періоди — до діагнозу «епілепсія» і після діагнозу «епілепсія», оскільки складно уявити діагноз, який має більш виражену негативну соціальну значимість. Можна присвятити окрему книгу, і мабуть не одну, не-

гати́вним соціально́м наслідком діагнозу «епіле́сія» навіть у хворих зі стійкою ремісією всіх симптомів захворювання [3, 4].

Незважаючи на настільки тяжкі соціальні наслідки, діагноз «епіле́сія» повинен бути обов'язково встановлений кожному хворому, який потребує призначення ПЕП у зв'язку з наявністю епілептичних нападів. При цьому, безумовно, необхідно дотримуватися всіх прав пацієнта, що пов'язані з конфіденційністю інформації про стан його здоров'я і застосовувати терапевтичну тактику, але діагноз «епіле́сія» повинен бути обов'язково встановлений, оскільки, з одного боку, тільки це може бути підставою для призначення ПЕП таким хворим, а з іншого — саме діагноз «епіле́сія» (а не епілептичний синдром, епілептиформний синдром, судомний синдром тощо) забезпечує призначення хворим адекватного лікування відповідно до затверджених стандартів лікування захворювання. Діагноз «епіле́сія» після встановлення передбачає вирішення питання про початок терапії.

Для того щоб розпочати лікування епіле́сії, треба встановити діагноз «епіле́сія». На превеликий жаль, лікарі намагаються приховати діагноз епіле́сії. Слід відзначити, що такі діагнози, як епілептичний синдром (для визначення симптоматичної епіле́сії), епілептиформний синдром, судомний синдром, вегетосудинна дистонія (і не тільки) з епілептичними нападами, вегетосудинна дистонія (і не тільки) із судомними нападами і таке інше, для визначення епіле́сії є неприпустимими. Невстановлення діагнозу «епіле́сія», з одного боку, робить довготривале призначення ПЕП необґрунтованим, а іншого — призводить до того, що епіле́сія в Україні на сьогодні вважається непоширеною, рідкою патологією.

Згідно з визначенням Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), епіле́сія — це хвороба головного мозку, що відповідає будь-якій з таких умов:

1) принаймні два неспровокованих (або рефлексорних) епілептичних напади з інтервалом > 24 години;

2) один неспровокований (або рефлексорний) напад і ймовірність подальших нападів, подібна до загального ризику рецидиву (щонайменше 60 %) після двох неспровокованих нападів упродовж наступних 10 років;

3) діагностика епілептичного синдрому [1, 3].

Отже, сучасне визначення епіле́сії робить правомірною постановку діагнозу навіть після одного епілептичного нападу, якщо є впевненість у наявності стійкої схильності головного мозку до генерації тих чи інших епілептичних нападів. Якщо є сумніви у формуванні подібного мозкового розладу, то з діагнозом епіле́сії можна зачекати, але такий хворий повинен залишатися під наглядом, і розвиток повторного неспровокованого епілептичного нападу дозволяє переконатися в тому, що цей мозковий розлад сформувався і діагноз епіле́сії у пацієнта може бути встановлений. При постановці (або непостановці) діагнозу епіле́сії необхідно пам'ятати, з одного боку, про соціальні наслідки діагнозу для пацієнта, з іншого — про те, що ранній початок терапії

епіле́сії сприяє зменшенню ймовірності розвитку фармакорезистентності в цих хворих, успішній терапії і запобіганню розвитку таких вторинних симптомів, як епілептична деменція, емоційно-вольові порушення, епілептичні психози тощо.

Діагноз «стан після поодинокого епілептичного нападу» можливий, але якщо ми вирішуємо починати довготривале лікування ПЕП, то має бути встановлений діагноз епіле́сії.

Наявність гострих симптоматичних епілептичних нападів також не передбачає діагнозу «епіле́сія», навіть якщо лікар вирішує призначити ПЕП одноразово чи на короткий термін.

Окремо слід розглядати випадки так званої олігоепіле́сії — стану, коли у хворого інтервал між нападами становить понад 3 роки. У цих випадках питання призначення препаратів вирішується індивідуально, виходячи більше із соціальних наслідків для пацієнта. При цьому необхідно пам'ятати, що за олігоепіле́сією часто приймають перебіг епіле́сії з рідкими білатеральними тоніко-клонічними нападами без фокального початку або з ним (генералізованими або вторинно-генералізованими за старою класифікацією), але з набагато більш частими абсансами і/або міоклоніями або фокальними нападами (що значно частіше), на які ні клініцист, ні пацієнт не звертають уваги. Тому перед постановкою діагнозу «олігоепіле́сія» необхідно бути впевненим у тому, що напади у хворого дійсно трапляються дуже рідко. Навіть неспровоковані епілептичні напади, які є дуже рідкими, можуть бути підставою для постановки діагнозу епіле́сії і призначення протиепілептичних препаратів [4–7].

Наступним кроком має бути формулювання діагнозу. Доцільно вказати форму епіле́сії, якщо симптоматична — вказати етіологію (посттравматична) або «в результаті...», можна спочатку вказати етіологію (віддалені наслідки тяжкої ЧМТ) при симптоматичній епіле́сії (але не епілептиформний синдром, судомний синдром тощо). Далі вказується тип нападу, якщо він визначений; можна не вказувати тип нападів, якщо він не визначений; можна вказати частоту (з частими нападами, рідкими нападами, частими фокальними й рідкими білатеральними тоніко-клонічними тощо); за наявності частих різних некласифікованих нападів можливий запис «із поліморфними нападами». Далі слід вказати всі інші прояви епіле́сії — деменція, психогенні неепілептичні стани, дисфорії, зміни особистості й поведінки, депресивна симптоматика, наявність різних неврологічних симптомів (вторинна інтракраніальна гіпертензія, перед- або постіктальні мігрені, постіктальний параліч Тода тощо). Доцільно вказати клінічний перебіг епіле́сії (фармакорезистентність, стійка ремісія, при тривалій відсутності нападів можлива вказівка на наявність медикаментозної або немедикаментозної ремісії, оцінка постіктального періоду, якщо необхідно, тощо), далі вказуються супутні діагнози, якщо пацієнт їх має [7, 8].

При формулюванні діагнозу «епіле́сія» слід використовувати локальні протоколи діагностики та лі-

кування епілепсії або «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії» 2014 року, який, безумовно, уже потребує перегляду, але на даний час є чинним. Слід зауважити, що у 2017 році Міжнародна протиепілептична ліга затвердила нову класифікацію епілепсії і епілептичних нападів, яку рекомендувала до впровадження, але цей процес перебігає дуже повільно у всьому світі, а на думку автора цієї статті, доцільно починати її впровадження в клінічну практику. Але якою б класифікацією ми не користувалися, діагноз «епілепсія» має бути встановлено й адекватно сформульовано [7, 8].

При вирішенні питання про початок протиепілептичного лікування необхідно пам'ятати, що лікування повинно бути тривалим, безперервним, пацієнт і його родичі повинні розуміти необхідність такої терапії і дотримуватися її. Тому питання початку терапії ПЕП повинно мати не тільки медичне, а й соціально-економічне обґрунтування, оскільки лише врахування всіх цих чинників приведе до комплаєнтності пацієнта з епілепсією, що вкрай необхідна для успішного лікування захворювання.

Терапія протиепілептичними засобами зазвичай рекомендується після другого епілептичного нападу. З огляду на високий ризик виникнення повторного епілептичного нападу протиепілептичну терапію слід призначити після першого неспровокованого епілептичного нападу, якщо:

- у пацієнта є неврологічний дефіцит;
- на електроенцефалограмі присутня епілептична активність, що не викликає сумнівів;
- ризик можливого повторного епілептичного нападу є неприйнятним, а користь від лікування перевищує ризики й можливі збитки після оцінки соціальних, емоційних і особистісних наслідків рецидиву епілептичного нападу й самого лікування;
- за допомогою методів нейровізуалізації виявляється структурне порушення головного мозку, що є епілептогенним;
- дебют епілепсії відбувається з епілептичного статусу [4–7].

Наступним кроком є вибір протиепілептичного препарату для стартової терапії, і до цього питання треба поставитися дуже відповідально. Слід пам'ятати, що ефективність адекватної першої монотерапії становить близько 45–60 %, тобто більше ніж половина хворих може мати контроль нападів при призначенні адекватного препарату в адекватних дозах; саме адекватна перша монотерапія зазвичай визначає комплаєнтність пацієнта — не тільки завдяки високій ефективності, а й завдяки відсутності неприпустимих побічних ефектів. Саме адекватна перша монотерапія значною мірою сприяє зменшенню кількості хворих із фармакорезистентністю до ПЕП і кількості хворих з інвалідністю [6].

Передумови успішності першої монотерапії епілепсії в дорослих такі: відповідність ПЕП типу нападу

й формі епілепсії; при неможливості встановити тип нападу — призначення ПЕП широкого спектра, тобто препаратів, ефективність яких доведена для всіх типів нападів; врахування можливості агравації нападів під впливом ПЕП — феномену, який зустрічається досить часто, але майже не враховується клініцистами; призначення адекватних доз ПЕП і розуміння, що призначення замалих доз тільки нашкодить пацієнтові; адекватне титрування й адекватний режим прийому ПЕП також є важливою передумовою успішності першої монотерапії; крім того, дуже важливим є врахування можливих побічних ефектів ПЕП, імовірності їх розвитку в конкретного пацієнта й ступеня неприйнятності їх для пацієнта. Крім цього, для успішності першої монотерапії важлива регулярність прийому ПЕП; розуміння пацієнтом необхідності тривалого безперервного прийому ефективного ПЕП, а також неможливості самостійної «генеричної заміни». Також не останню роль у цьому питанні відіграє врахування лікарем соціально-економічної ситуації. Оскільки зазвичай призначення першої монотерапії проводиться в лікувально-профілактичних закладах, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, при сумнівах лікаря в виборі препарату слід скерувати хворого до високоспеціалізованого епілептичного центру.

Арсенал ПЕП розширюється практично з кожним роком (рис. 1), що, з одного боку, розширює наші можливості, а з іншого — ускладнює вибір.

Далі слід відзначити, що багато цих препаратів довели свою ефективність у монотерапії при різних типах нападів і формах епілепсії — фенітоїн, етосуксимід, карбамазепін, вальпроат натрію, клобазам, зонізамід, ламотриджин, габапентин, топірамат, окскарбазепін, леветирацетам, прегабалін, лакозамід, еслікарбазепін. Причому майже всі вони зареєстровані в Україні. Саме тому практично в усіх рекомендаціях виділено препарати першої лінії вибору, які найбільш доцільно використовувати для стартової монотерапії. Загальні принципи початку терапії епілепсії викладено в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії» 2014 року.

Лікування пацієнтів з епілепсією починають з монотерапії препаратом першої лінії вибору. Ефективність лікування оцінюють через 3 місяці після досягнення терапевтичної дози препарату. Оцінка ефективності протягом меншого періоду часу не дозволяє визначити ефективність ПЕП і призводить до частой їх зміни й розвитку вторинної фармакорезистентності.

При виборі ПЕП першої лінії необхідно пам'ятати про найбільш часті побічні ефекти, які можуть погіршити якість життя хворих більшою мірою, ніж наявність епілептичних нападів [5, 7].

При ефективності першого призначеного ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом 3 років.

Також дуже важливо призначити препарати в адекватних дозах: вальпроєва кислота — 500–3000

(1000–2000) мг/добу, карбамазепін — 400–2000 (600–800) мг/добу, фенобарбітал (бензобарбітал) — 100–300 (100–200) мг/добу, фенітоїн — 100–700 (300) мг/добу, ламотриджин — 100–800 (200–400) мг/добу, топірамат — 100–1000 (200–400) мг/добу, клоназепам — 2–8 (2–4) мг/добу, габапентин — 1200–4800 (2400) мг/добу, прегабалін — 150–600 (300–450) мг/добу, леветирацетам — 1000–4000 (2000–3000) мг/добу, окскарбазепін — 300–2400 (900–1200) мг/добу, лакозамід — 200–400 (200–300) мг/добу, зонізамід — 300–500 (300–400) мг/добу. У дужках вказані середні добові дози ПЕП [7].

Також при початку терапії дуже важливо дотримуватися режиму титрування.

Дотримання таких нескладних принципів терапії дозволить зробити першу монотерапію епілепсії успішною. Але, на превеликий жаль, говорити про успішність першої монотерапії в рутинній практиці немає підстав. Причиною цього є міф про невиліковність епілепсії і безперспективність її лікування. Це призводить до того, що лікарі не цікавляться можливостями медикаментозної терапії, не використовують увесь необхідний діагностичний і терапевтичний по-

тенціал, що призводить до значного погіршення якості лікування і його результатів, а це ще раз доводить таким лікарям, що лікування епілепсії є безперспективним, вони розповідають це своїм пацієнтам, і цей міф поширюється й поширюється. При цьому слід відзначити, що близько 70 % хворих на епілепсію можуть жити без нападів та інших симптомів захворювання при своєчасному й адекватному лікуванні. І головною передумовою цього є саме своєчасна, адекватна перша монотерапія [4–6].

На жаль, є дуже багато помилок, які роблять першу монотерапію неефективною. Це розподіл препаратів на «старі» та «нові» і обов'язковий початок лікування зі «старих», на той час як «нові» визначаються як препарати резерву. Ми повинні призначати будь-який препарат першої лінії безвідносно до часу його появи на ринку, і саме початок терапії з «нових» препаратів, які, безумовно, мають кращий спектр безпечності, на нашу думку, є доцільним. Довготривалість стабільного лікування ПЕП є запорукою ефективності лікування, тому призначення ПЕП коротким курсом або рекомендація прийому ПЕП при «загостренні», а тим біль-

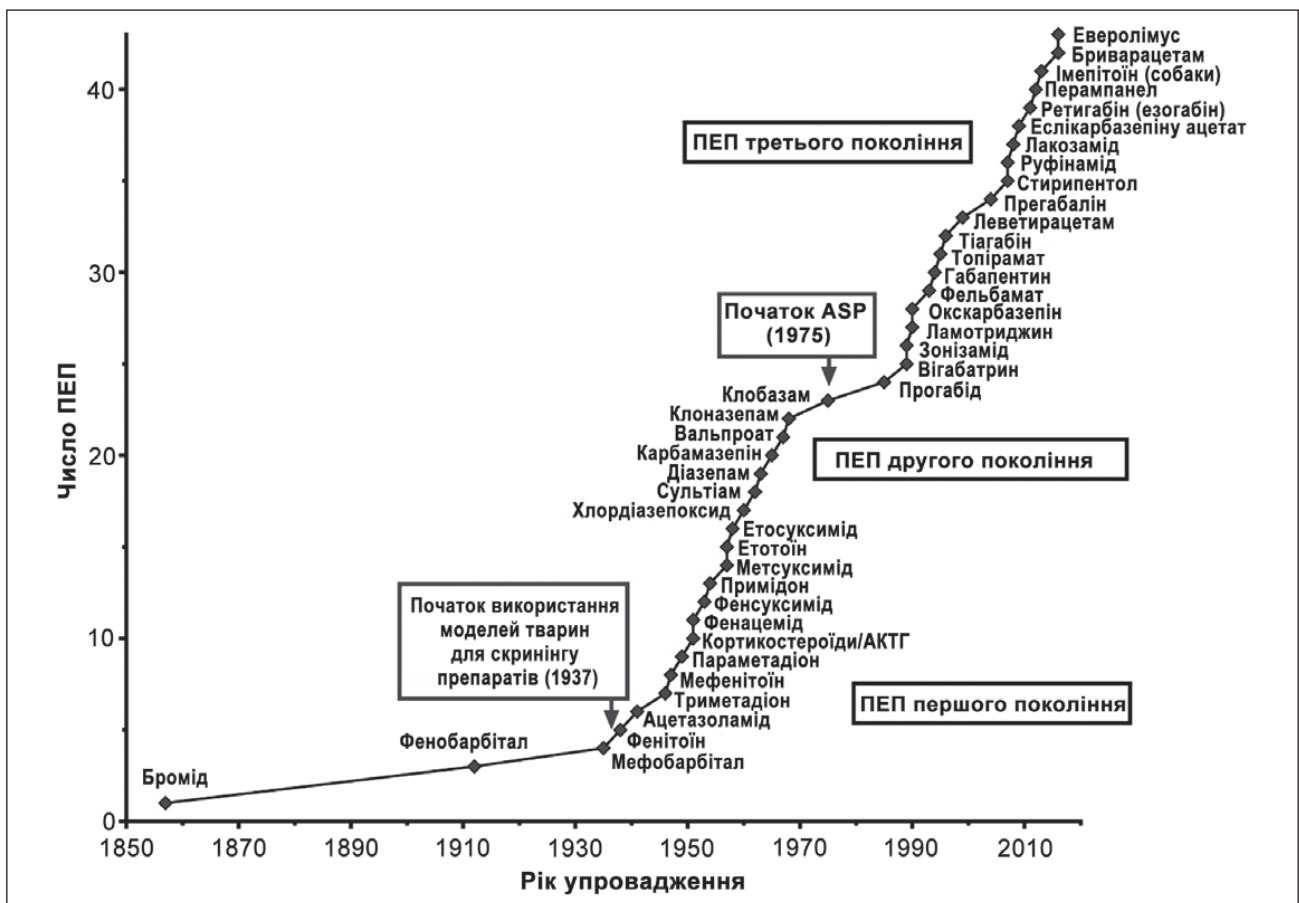


Рисунок 1. Упровадження ПЕП на світовому ринку з 1853 по 2016 р. Хоча ліцензування варіювало від країни до країни, тут вказано рік першого ліцензування або першої згадки про клінічне застосування в країнах Європи, США або Японії. Найбільш ранній систематичний скринінг ліків на експериментальних моделях (Merritt і Putnam у 1930-х роках), а також початок проекту Anticonvulsant Screening Project (ASP) у 1975 році також відзначені [9]

Примітка: АКТГ — адренкортикотропний гормон.

ше «медикаментозні канікули» є абсолютно неприпустимими.

Дуже часто спостерігається призначення малих доз ПЕП, які не мають і не можуть мати терапевтичного ефекту, що також значно знижує ефективність першої монотерапії.

Безумовно, дуже складно проконтролювати комплаєнтність пацієнта щодо дотримання режиму прийому, але, на жаль, часто лікарі призначають неадекватні режими прийому, що також негативно відбивається на ефективності терапії, у тому числі першої монотерапії.

Також слід відзначити, що питання призначення або заміни генеричних препаратів при епілепсії є дуже актуальним, воно обговорюється провідними фахівцями на найбільших світових і європейських фахових форумах. Протиепілептичні препарати є особливим класом лікарських засобів, і це створює особливі проблеми в переведенні пацієнта з бренду на генерик, з генерика на генерик, а також з генерика на бренд. Невеликі відмінності в концентрації ПЕП між препаратами можуть викликати токсичні реакції і почастищення нападів. На відміну від інших захворювань навіть одноразовий рецидив тільки одного симптому — епілептичного нападу — при переведенні з однієї форми на іншу (з одного препарату на інший) може мати катастрофічні наслідки. На початку лікування слід інформувати пацієнта про наявність оригінальних і відтворених препаратів, їх переваги й недоліки. Потрібне інформування пацієнта про наявність маркетингової і законодавчої інформації з цього питання [8, 10].

Починати й тривало продовжувати терапію бажано оригінальними препаратами або генериками, виготовленими за стандартами GMP. У кожному випадку має

бути гарантоване безперервне забезпечення хворого протиепілептичним препаратом, який призначив лікар.

Слід уникати необґрунтованих заміни бренду на генерик, генерика на генерик і навіть генерика на бренд у зв'язку з тим, що вони можуть мати істотні фармакокінетичні відмінності.

У хворого в ремісії слід уникати будь-якої заміни препарату (бренду на генерик, генерика на генерик і навіть генерика на бренд). Заміна може спричинити відновлення нападів, небажані явища й мати соціальні наслідки для хворого.

Особливі групи (діти, вагітні жінки, літні пацієнти, пацієнти з коморбідною патологією) мають більш високий ризик невдачі терапії при заміні протиепілептичного препарату (бренду на генерик, генерика на генерик і навіть генерика на бренд) і вимагають більш обережного й ретельно зваженого підходу з визначенням концентрації препарату в крові.

Працівники аптечної мережі не повинні робити заміну протиепілептичного препарату без узгодження з лікарем. Лікар повинен інформувати пацієнта про можливі наслідки заміни [8, 10].

При вимушеній заміні протиепілептичного препарату рекомендується монітування його концентрації в крові. Саме таке ставлення до «генеричної заміни» закріплено в адаптованій настанові, заснованій на доказах, «Епілепсії» 2014 року і в більш лаконічній формі закріплено в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії», і дотримання цих рекомендацій буде ще одним фактором, який зробить першу монотерапію епілепсії успішною [8, 10].

Таблиця 1. Препарати першої лінії вибору для лікування епілепсії в дорослих залежно від типу нападів. Тип нападу вказано згідно з новою і старою класифікацією

Тип нападу	Перша лінія терапії
Білатеральні тоніко-клонічні (тонічні, клонічні) <i>Генералізовані тоніко-клонічні (тонічні, клонічні)</i>	Вальпроат Ламотриджин Леветирацетам
Міоклонічні	Вальпроєва кислота Леветирацетам Топірамат
Абсанси	Вальпроєва кислота
Фокальні з порушенням свідомості і без нього <i>Парціальні прості та складні</i>	Вальпроат Ламотриджин Карбамазепін Топірамат Оскарбазепін Леветирацетам
Фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні <i>Вторинно-генералізовані</i>	Вальпроат Ламотриджин Карбамазепін Топірамат Оскарбазепін Леветирацетам
Недиференційовані	Вальпроат Топірамат Леветирацетам

І на завершення є бажання наголосити, що диференціальна діагностика пароксизмальних станів є об'єктивно складним клінічним завданням, а при встановленні епілептичного характеру пароксизмальної події більшість терапевтичних проблем, на жаль, мають суб'єктивний характер, і їх вирішення можливе тільки при зміні ставлення до пацієнтів з епілепсією і можливості й ефективності їх лікування.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014. 55(4). 475-482.
2. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017. 58(4). 522-530.
3. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017. 58(4). 512-521.
4. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006. 47(7). 1094-1120.

5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013. 54(3). 551-63.

6. Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G.S. et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. Apr 2015. 84(16). 1705-1713.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії». URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_YKPMd_epilepsiya_dorosli.pdf

8. Дубенко А.Е. Первый эпилептический приступ, постановка диагноза эпилепсии и начало лечения у взрослых. *Международный неврологический журнал*. 2012. № 6(52). С. 148-156.

9. Rho J.M., White H.S. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 2018. 3(s2). 114-119.

10. Епілепсії: Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_AKN_epilepsiya.pdf

UA-LEVI-PUB-092020-054

Отримано/Received 06.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2020 ■

Дубенко А.Е.

Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков, Украина

Формулировка диагноза «эпилепсия». Начало лечения. Первая монотерапия

Резюме. Для постановки диагноза эпилепсии и, соответственно, принятия решения о начале терапии больного с эпилептическими припадками необходимо развитие у больного неспровоцированного «спонтанного» эпилептического приступа. Диагноз «эпилепсия» должен быть обязательно установлен каждому больному, которому требуется назначение противоэпилептических препаратов в связи с наличием эпилептических припадков. Лечение пациентов с эпилепсией начинают с монотерапии препаратом первой линии выбора. Эффективность лечения оценивают через 3 месяца после достижения терапевтической дозы препарата. При эффективности первого назначенного противоэпилептического препарата его рекомендуют принимать длительно в терапевтических дозах в течение 3 лет. К сожалению, есть очень много ошибок, делающих первую монотерапию неэффективной.

Это разделение препаратов на «старые» и «новые» с обязательным началом лечения «старыми», в то время как «новые» определяются как препараты резерва. Мы должны назначать любой препарат первой линии безотносительно ко времени его появления на рынке, и именно начало терапии «новыми» препаратами, которые, безусловно, имеют лучший спектр безопасности, по нашему мнению, является целесообразным. У больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата (бренда на генерик, генерика на генерик, а также генерика на бренд). Замена может привести к возобновлению приступов, возникновению нежелательных проявлений и иметь социальные последствия для больного.

Ключевые слова: эпилепсия; эпилептический приступ; формулировка диагноза; препарат первой линии; стартовая монотерапия

A. Ye. Dubenko

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Formulating the diagnosis of epilepsy. Starting the treatment. First monotherapy

Abstract. To formulate a diagnosis of epilepsy and, accordingly, to make a decision about starting the therapy of a patient with epileptic seizures, the development of an unprovoked "spontaneous" epileptic seizure is necessary. The diagnosis of epilepsy must be estab-

lished in every patient who requires the prescription of antiepileptic drugs due to the presence of epileptic seizures. Treatment of patients with epilepsy begins with monotherapy with the first-line drug. The effectiveness of treatment is assessed 3 months after reaching the

therapeutic dose of the drug. With the effectiveness of the first prescribed antiepileptic drug, it is recommended to use it in therapeutic doses for a long time, for 3 years. Unfortunately, there are many mistakes that make the first monotherapy ineffective. This is the distribution of drugs into “old” and “new” and the obligatory start of treatment from “old”, while new ones are considered as reserve drugs. We must prescribe any first-line drug regardless of the time of its introduction to the market, and it is the beginning of therapy

from “new” drugs, which is advisable, that certainly should have the best safety spectrum in our opinion. Any substitution of the drug (original for generic, generic for generic, and generic for original) should be avoided in a patient in remission. Substitution can result in recurrent attacks, adverse events and social consequences for the patient.

Keywords: epilepsy; epileptic seizure; formulating a diagnosis; first-line drug; initial monotherapy

Думку автора з цього питання та багато інших матеріалів, що стосуються діагностики й лікування епілепсії, ви можете знайти на сайті Української протиепілептичної ліги (УПЕЛ) — <http://www.ulae.org.ua/>. На цьому ресурсі можна знайти українські методичні рекомендації щодо цього питання, рекомендації Міжнародної протиепілептичної ліги в українському перекладі, відеозаписи доповідей на останніх конференціях УПЕЛ.

Окремо слід відзначити, що під час карантину у зв'язку з COVID-19, коли наше спілкування є дуже обмеженим, з квітня 2020 року УПЕЛ започаткувала цикл вебінарів, які висвітлюють найбільш актуальні питання епілептіології, а також є частиною безперервної освіти лікарів, тобто наприкінці кожного вебінара кожен слухач, який був присутнім онлайн, отримує сертифікат із певною кількістю балів. Відео цих вебінарів також можна переглянути на сайті УПЕЛ. У подальшому ми будемо продовжувати наші вебінари.

Сподіваємось, що наш онлайн-ресурс буде корисним для лікарів.

УДК 616.85-009.86

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Рання дитяча нервовість, або невропатія: сучасні підходи до діагностики й лікування

Резюме. У статті поданий огляд сучасних наукових даних стосовно ранньої дитячої нервовості — групи станів у немовлят та дітей раннього віку, що обумовлюють патологічний фон для розвитку психоневрологічної патології. Наведені класифікації даних станів, проаналізовані підходи до діагностики й лікування, у тому числі до медикаментозної терапії. Подані результати власного дослідження ефективності препаратів Сілента та Когівіс при синдромі ранньої дитячої нервовості в дітей дошкільного віку.

Ключові слова: *рання дитяча нервовість; невропатія; неврозоподібний стан; Сілента; Когівіс*

Рання дитяча нервовість (невропатія, вроджена нервовість, конституційна нервовість, невропатична конституція, ендогенна нервовість, нервовий діатез тощо) — найбільш поширена форма психоневрологічних порушень у дітей раннього віку, що проявляється вираженими емоційними, поведінковими й вегетативними розладами. Цей стан не є конкретною хворобою, а являє собою лише особливості нервової системи дитини, що зумовлюють схильність до розвитку в подальшому неврозів і неврозоподібних станів, патологічного розвитку особистості [1].

У розвитку ранньої дитячої нервовості (РДН) домінуюче значення мають спадковість й органічні ураження головного мозку в перинатальний період. У багатьох випадках один або обидва батьки в дитинстві мали підвищену збудливість, у родині можуть зустрічатися випадки емоційних, тривожних та поведінкових розладів. Перинатальні фактори включають гінекологічну та екстрагенітальну патологію матері під час вагітності, гестози та загрози переривання вагітності, аномалії передлежання плода, слабкість пологової діяльності, недоношеність, гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, пологову травму та внутрішньошлункові крововиливи. Причиною РДН також можуть бути органічні ураження головного мозку різного генезу в перші місяці життя [2, 3].

У дослідженнях китайських учених було виявлено зв'язок між дистресом, або загрозливим станом плода (NRFS), та розвитком в подальшому інтенсивного крику протягом першого місяця життя, дратівливості та емоційної лабільності, що вказує на підвищену збудливість у немовлят [4].

Останнім часом збільшується кількість повідомлень про вплив підвищеного рівня запалення в матері та імунної активності на нервово-психічний розвиток дитини. Також має значення вплив забруднення повітря при ранніх термінах вагітності, що призводить до системного запалення. Внутрішньоутробне середовище безпосередньо впливає на плід, і це також може призводити до підвищеної дратівливості в новонародженого [5].

Механізми розвитку ранньої дитячої нервовості. Механізм виникнення РДН слід розглядати з позиції вікової еволюції мозку в післяпологовому періоді. Протягом перших 3 років життя найбільше навантаження припадає на вегетативну нервову систему, оскільки регуляція вегетативних функцій (харчування, ріст тощо) формується раніше, ніж регуляція моторики. У дітей від народження до 3 років переважає соматовегетативний рівень нервово-психічного реагування. У дослідженнях підкреслюється важлива роль як спадкових факторів цього порушення, так і екзогенно-органічних

ушкоджень головного мозку в пре-, перинатальному й ранньому післяпологовому періодах. При цьому різні патологічні процеси, що впливають на організм, в основному призводять до поліморфних вегетативних розладів [6].

Класифікація РДН

Відповідно до результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів розрізняють три клініко-етіологічних типи РДН: синдром істинної, або конституційної, невропатії, синдром органічної невропатії і синдром невропатії змішаного генезу (конституційно-енцефалопатична).

Г.Е. Сухарева (1955) залежно від переважання гальмування або афективної збудливості в поведінці дітей розрізняє два клінічних варіанти невропатії: астенічний, що характеризується сором'язливістю, боязкістю дітей, підвищеною вразливістю, і збудливий, при якому переважають афективна збудливість, дратівливість, рухове розгальмування [1].

А. Шувалов, Ю. Постникова виділяють такі форми РДН [7]:

1. Психічний інфантилізм: в основі синдрому — недорозвинення емоційно-вольової сфери та вищих психічних функцій, пов'язане із затримкою розвитку лобних часток головного мозку:

— істинний, або простий, інфантилізм — наївність, непристосованість, вразливість, життєрадісність і доброзичливість у поєднанні з безтурботністю, необачністю й необережністю. Труднощі засвоєння норм поведінки і спілкування, виражене переважання «хочу» над «не можна» і «треба». Страждає здатність правильно оцінювати ситуацію, передбачати наслідки своїх дій, прогнозувати хід розвитку подій. Емоційна сфера відрізняється поверховістю, не досягаючи рівня зрілих почуттів. При зіткненні зі шкільним середовищем є ризик виникнення істеричного неврозу;

— загальна психофізична незрілість за інфантильним типом (гармонійний інфантилізм) — відставання не тільки психічного, але й фізичного розвитку. Дитина виглядає молодшою від свого віку: мініатюрна, тендітна, слабка, але при цьому рухлива;

— вихований інфантилізм — цілком обумовлений впливом мікросоціальних чинників: інфантилізація у вихованні, штучна затримка вікової соціалізації, закріплення неадаптованості до життя. Дитина росте егоїстичною, примхливою, вимогливою до оточення, але не до себе, що є передумовою формування істеричних рис характеру. На відміну від прикордонної затримки психічного розвитку при психічному інфантилізмі пізнавальна активність, параметри психомовленнєвого і психомоторного розвитку відповідають віковим нормам.

2. Затримка психічного розвитку: в основі синдрому — затримка темпу психічного розвитку й нерівномірне недорозвинення інтелекту. Обумовлені органічним ураженням ЦНС, також можуть бути пов'язані з сенсорною та емоційною деривацією (феномен госпіталізму), неправильним вихованням (бездогляд-

ність і найвищий ступінь педагогічної занедбаності). Виявляється в легкій інтелектуальній недостатності, при загальному збереженні вищих психічних функцій. Найбільшою мірою страждають концентрація та стійкість уваги, пам'ять, відмічається слабка психічна активність, швидка виснаженість при розумовому навантаженні. Спостерігається низька пізнавальна мотивація, слабка продуктивність у навчальній діяльності, але при цьому, на відміну від олігофренії, зберігається здатність до навчання. Такі діти відрізняються обмеженістю і фрагментарністю уявлень про навколишній світ, наївністю, сугестивністю й підвищеною залежністю від інших людей. Вони краще освоюють фізичну працю й механічні, конкретні види діяльності.

3. Невропатія (вроджена дитяча нервовість). В основі синдрому — порушення функціонування гіпоталамічного відділу головного мозку, обумовлені порушенням внутрішньоутробного розвитку. Розрізняють два типи невропатії: збудливий (рухове розгальмування, підвищена рухливість, імпульсивність, егоїстичність, невгамовність) і астенічний (вразливість, уразливість, образливість, плаксивість, швидке виснаження).

Зустрічаються змішані варіанти. Для дітей із невропатією характерні фізичний інфантилізм, соматичне ослаблення, схильність до алергічних реакцій, недорозвинення низки систем і функцій організму, наявність ексудативно-катарального діатезу й вегетосудинної дистонії. Можуть спостерігатися:

— порушення сну: чуткість сну, часті прокидання та неспокій;

— порушення вигодовування: відмова від грудей з 1,5 місяця, агресивність (кусає груди), втома при годуванні, відрижка, блювання. Поганий апетит зберігається до 7–8 років;

— порушення сечовипускання й дефекації (прискорене або затримання, нічний енурез, запори);

— контрастність поведінки: поєднання боязкості й безстрашності, необачності, вразливості й конфліктності, сором'язливості й настирливості, виснаження й сенсорного голоду;

— емоційна нестабільність, мінливість настрою;

— надзвичайна рухливість;

— прискорений психомовленнєвий розвиток;

— підвищена збудливість вегетативної нервової системи, схильність до алергії й метеозалежність;

— підвищена чутливість до подразників і дратівливість;

— порушення терморегуляції;

— схильність до шкідливих звичок; можливі афективно-респіраторні напади. У сприятливій атмосфері стан поліпшується й нормалізується до 8–11 років. При несприятливих мікросоціальних умовах високий ризик невротизації.

4. Психогенії (функціональні нервово-психічні розлади, при яких відсутні морфологічні зміни в головному мозку). В основі синдрому — порушення вищих психічних функцій:

— у результаті дії емоційних переживань та психічних травм;

— під впливом відносно слабких, але постійно діючих психотравмуючих соціокультурних чинників, що породжують внутрішні конфлікти (наприклад, несприятливі стосунки в сім'ї, неправильне виховання, невдачі, глузування з боку оточуючих);

— внаслідок тривалого нервового перенапруження, що виснажує психіку (наприклад, шкільний невроз, обумовлений передчасним початком навчання). Розрізняють два типи психогенії:

а) психореактивні — стани, при яких відбувається виснаження функцій кори головного мозку внаслідок перенапруження збуджуючого й гальмівного процесів. Розвиваються у відповідь на сильний емоційний стрес, психогенну травму, що викликають такі емоції, як шок, страх, тривога, розчарування, образа, гнів, пригніченість і туга. Психореактивні стани супроводжуються тимчасовим регресом психіки. Факторами ризику розвитку є психопатичні риси характеру, соматичні захворювання, інфекції, інтоксикації, гіповітамінози, черепно-мозкові травми, вегетативна дисфункція, тривале безсоння. Діагностичними критеріями є визначальна роль психотравмуючого фактора в розвитку картини і перебігу хворобливого стану, наявність причинно-наслідкового зв'язку між психотравмуючою ситуацією й реакцією; принципова оборотність розладу;

б) неврози — порушення інтеграції у психічній сфері, функціональна дезорганізація особистості. Виникають у результаті протиріч в особливо значущих життєвих відносинах. Визначальну роль у клінічній картині відіграє внутрішній конфлікт (зіткнення позицій свідомості і неусвідомлюваних установок, боротьба соціальних установок і темпераменту, протистояння потягів і неусвідомлюваної самооцінки), що породжує тривогу, песимізм, емоційну нестабільність і контрастність поведінки, загострює інстинкт самозбереження до ступеня хворобливого егоцентризму і страху.

Виділяють такі типи невротичних конфліктів:

а) неврастенічний конфлікт: суб'єктивні потяги («можу», «хочу») і соціальні вимоги («треба») проти підсвідомої установки самооцінки («не зумію», «не виїде»); проблема «бути серед інших»;

б) істеричний конфлікт: егоїстичне бажання («хочу» або «не хочу») проти соціальних вимог («не можна» або «треба») і оцінок («соромно», «некрасиво»); проблема «бути собою серед інших» з акцентом на «бути собою»;

в) obsesивно-психастенічний конфлікт: суб'єктивне («хочу» або «повинен») проти суб'єктивного («непристойно» або «небезпечно» — і тому «не треба»); проблема «бути собою»;

г) фобічний конфлікт: суб'єктивне («хочу») і соціальне («треба») проти підсвідомого («небезпечно» і «страшно»); проблема «бути».

При неврастенії в дитини наявні неприйняття себе, недовіра до своїх здібностей і можливостей, що породжує нерішучість, пригніченість, безпорадність і замкнутість. У пристосуванні до вимог дійсності домінують установки: «я слабкий і нічого не можу», «я хворий і маю право на поблажливість, тому дайте мені спокій». Невпевненість у собі, боязкість і низька самооцінка ви-

кликають почуття сорому і провини, паралізують і вимотують дитину: вона швидко стомлюється, стає пасивною, капітулює перед труднощами й не намагається їх подолати. Виявляється дратівлива слабкість — надмірне реагування на малозначущі приводи, вразливість, нестриманість емоцій, нетерплячість, підвищена збудливість і швидка виснаженість.

При істеричному неврозі домінує установка «все одно буде по-моєму». Засобом звільнення від тривоги або досягнення бажаного є уявна хвороба. Пристосування відбувається шляхом впливу неусвідомлюваної сфери психіки на фізіологічні функції організму з відтворенням симптомів того або іншого захворювання. Істеричні реакції завжди на когось розраховані. При цьому сама дитина буває широко переконана, що тяжко і хронічно хвора [1–3].

Obsesивно-компульсивний невроз (невроз нав'язливих станів, які не підкоряються вольовому регулюванню) починається з відчуття тривоги, схильності до нав'язливих переживань: страху хвороби, смерті, помилки й нещасного випадку. Загострюється інстинкт самозбереження, усе нове і невідоме викликає занепокоєння і побоювання. Пристосування до життя відбувається у формі прагнення до надбезпеки і надконтролю. Проявляється у виробленні нав'язливих ритуальних дій, які мають символічно-захисний характер: оберегають від справжніх і уявних загроз або є неусвідомленим способом самопокарання за допущену помилку. Такі діти виокремлюються своєю гіперсоціальністю: вони дисципліновані, педантично охайні, тривожно обачні [8].

Клінічні прояви ранньої дитячої нервовості. Для ранньої дитячої нервовості характерні виражена вегетативна дисфункція, підвищена збудливість і, нерідко, швидке виснаження нервової системи. Зазначені порушення у вигляді різних поєднань особливо чітко проявляються протягом перших 2 років життя, а в подальшому поступово нівелюються або переходять в інші прикордонні нервово-психічні розлади.

При обстеженні таких дітей звертає на себе увагу загальний вигляд дитини: виражена блідість шкірних покривів із ціанотичним відтінком, який може швидко змінюватися гіперемією, схильність до мармуровості шкірних покривів протягом перших років життя, виражений червоний дермографізм. Протягом першого року життя в немовлят можуть відмічатися виражений тремор підборіддя, нижньої губи та кінцівок, безпричинний неспокій, порушення сну, відмова від грудей, часті зригання [1–3, 6].

На другому півріччі життя в окремих випадках можуть бути синкопальні стани при зміні положення тіла з горизонтального у вертикальне, а також при сильному плачі. Зіниці зазвичай розширені, їх величина і реакція на світло можуть бути нерівномірними. Іноді протягом 1–2 місяців спостерігається спонтанне звуження або розширення зіниці. Пульс зазвичай лабільний і нестійкий, дихання аритмічне. Ближче до 1 року життя в дітей можуть виникати афективно-респіраторні стани з розвитком апное, ціанозу обличчя, втратою свідомості на фоні інтенсивного плачу.

Особливо характерними є підвищена збудливість, загальний неспокій і порушення сну. Такі діти майже постійно кричать, плачуть. Батькам складно встановити причину занепокоєння дитини. Дитина може заспокоюватися під час годування, але після годування знову починає кричати. Тримання на руках та качання дитини також не завжди призводить до її заспокоєння. Такі діти не хочуть ні секунди залишатися самі, вони своїм постійним криком вимагають підвищеної уваги. Часто відмічаються порушення сну: інверсія циклу «сон — неспанн» — дитина сонлива вдень, перевернувшись його формула — сонливість удень, часті пробудження або безсоння вночі. Нерідко при абсолютній тиші дитина прокидається з раптовим криком. Надалі це може переходити в нічні кошмари і нічні страхи, диференціювати які можна лише на 2–3-му році життя [1–3].

В англійській літературі еквівалентом РДН є термін «high need baby» — немовля з високими вимогами. Такі немовлята схильні до постійного та гучного плачу, причому батьки ніяк не можуть заспокоїти дитину. Для них характерна підвищена рухова активність, вигинання усім тілом, коли дитину тримають на руках, протести проти носіння в слінгу. При цьому дитина майже постійно потребує перебування на руках, не дозволяє себе покласти в ліжко. Дитина потребує частих годувань, які на короткий час її заспокоюють, при цьому частота прикладань до грудей може досягати 12–18 за добу. Характерні поверхневий сон, часті пробудження від найменшого звуку. Тривалість сну може становити менше від 12 год за добу, причому сон короткочасний — триває по 20–30 хв. У немовлят пізно формуються навички самозаспокоєння за допомогою соски або смоктання пальця. Вони складно переносять навіть короткочасну відсутність матері, тривогу та крик викликають нові обличчя та нові місця. У цілому немовля майже ніколи не виглядає розслабленим та задоволеним. У батьків дітей із високими вимогами можуть розвиватися тривога й депресія, навіть посттравматичний стресовий розлад [9].

Відомо, що в немовлят із РДН протягом першого року життя відмічається декілька періодів регресу сну. У цей час дитина починає раптово прокидатися серед ночі, а потім не може заснути без видимих причин. Зазвичай такі періоди тривають від кількох днів до кількох тижнів. Дитина, яка раніше добре спала, починає прокидатися вночі, не може заснути або рано прокидається, вдень стає дратівливою та може відмовлятися від їжі. Протягом першого року життя немовлята проходять важливі етапи когнітивного й фізіологічного розвитку, які можуть привести до порушення їх звичайного сну. У дослідженні голландських психологів висловлене припущення щодо можливого зв'язку між періодами регресу сну в дітей і змінами когнітивного розвитку. Погіршення сну відбувається в періоди, коли мозок дитини зростає і розвиваються нові навички [15].

У 4 міс. регрес сну пов'язаний із появою таких навичок, як контроль голови, самостійні перевороты, контроль над руками, зачатки розуміння мовлення. У цей час змінюються цикли сну і збільшується тривалість менш глибокої фази повільного сну. Ці фактори спри-

чинюють більш часті пробудження протягом ночі і проблеми зі сном протягом дня.

Регрес у 6 міс. пов'язаний зі збільшенням споживання глюкози в лобовій корі, що збігається зі змінами когнітивного розвитку. Ритми сну й неспанн дитини починають нагадувати ритми дорослого. Знижується тривалість стадії швидкого сну, а під час швидкого сну починає відбуватися зниження м'язового тонуусу. Ці зміни в циклі сну можуть викликати тимчасові порушення сну. Крім того, введення прикорму і дискомфорт, пов'язаний із прорізуванням зубів, також можуть порушувати сон дитини.

У 8 міс. регрес сну пов'язаний із ще однією стадією швидкого розвитку — появою навичок повзання, а в деяких дітей стояння. До регресу сну особливо схильні діти, які швидко розвиваються й рано починають стояти. З появою повзання швидше розвиваються пізнавальні та комунікативні навички.

Регрес сну в 10 міс. пов'язаний із появою навичок самостійного стояння і перших кроків. Це ще одна важлива віха в розвитку, яка може спричинити проблеми зі сном. Також інтенсивно розвиваються навички спілкування малюка, що сприяє підвищеному навантаженню на мозок і появі проблем зі сном.

Отже, регрес сну — це природне явище, що може трапитися в житті немовляти, ознака того, що дитина переживає період інтенсивного фізичного і когнітивного розвитку, проте в дітей із РДН періоди регресу зазвичай більш часті та тривалі, можуть бути більше ніж 1–2 тижні та призводити до значного дистресу в батьків.

Епізоди надмірного раптового крику в немовлят можуть бути спричинені шлунково-кишковими розладами, що зазвичай описуються як коліки. Переважно вони трапляються в соматично здорових дітей та проявляються нападами дратівливості, рухової активності та тривалого плачу — не менше 3 год на добу [10].

У більшості дітей період найінтенсивнішого плачу спостерігається між 2 та 12 тижнями життя. Це так званий період «фіолетового» плачу в немовлят (PURPLE crying) — часовий період, коли деякі немовлята починають плакати більше і частіше, їх дуже складно заспокоїти [11].

Абревіатурою PURPLE позначають основні ознаки цього типу плачу в немовлят:

— P (peak pattern) — інтенсивність плачу (наростає з 2-го тижня життя, потім плач досягає апогею у віці близько 2 місяців, потім зменшується);

— U (unpredictable) — непередбачуваний (плач може початися без будь-якої причини);

— R (resistant to soothing) — не піддається заспокоєнню (дитина може продовжувати плакати незалежно від того, чи намагаються батьки її заспокоїти);

— P (pain-like look on baby's face) — вираз болю на обличчі дитини, хоча наукових доказів, що дитина плаче від болю, немає;

— L (long bouts of crying) — довгі напади плачу (плач може тривати годинами);

— E (evening crying) — вечірній плач (дитина плаче більше після обіду й увечері).

Частий тривалий плач після 4-го місяця життя пов'язаний із подальшими психологічними й поведінковими проблемами [11]. Було виявлено, що надмірний плач немовлят на 13-му тижні більше ніж удвічі збільшує ризик розвитку розладів настрою, поведінки та гіперактивності в 5–6 років.

Крик немовлят із групи високого ризику відрізняється не тільки інтенсивністю та тривалістю, але й обставинами його виникнення. Дослідження показали, що вже в перші місяці життя немовлята, яким пізніше було встановлено діагноз «розлад аутистичного спектра» (РАС), плачуть зовсім по-іншому, ніж їх нормотипові однолітки. Деякі дослідники припускають, що атиповий ранній плач може свідчити про ризик розвитку РАС, отже, може бути використаний для раннього виявлення захворювання. Немовлята з групи ризику розвитку РАС частіше мають хворобливий плач на дуже високих тональностях, у досить широкому частотному діапазоні порівняно з дітьми, які розвиваються в подальшому відповідно до вікових норм. Така особливість плачу може бути раннім свідченням атипових афективних станів, які надалі стануть перешкодою для розвитку соціальної взаємодії [12].

Інші дослідники вважають, що атиповий плач може бути причиною створення особливого середовища для дитини з боку дорослих, що надалі підвищує ризик розвитку розладів аутистичного спектра. Виникає замкнуте коло, оскільки атиповий плач дитини складно сприймається батьками (не зрозуміло, чого саме хоче дитина), він може ставати причиною погіршення якості догляду з боку дорослого, що в підсумку спричинює створення середовища, яке сприяє розвитку в дитини соціальних порушень.

Атиповий та посилений плач може відмічатися і при інших розладах розвитку в дітей. В одному дослідженні було виявлено, що надмірний плач у немовлят віком понад 3 місяці, особливо в поєднанні з порушеннями сну та харчування, у подальшому більш вірогідно пов'язаний із розвитком розладу з дефіцитом уваги і гіперактивністю (РДУГ) у дошкільному віці [13, 14]. Розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю є одним з найбільш поширених розладів психологічного розвитку — він зустрічається у близько 5 % дітей та 3 % дорослих. Ключовими симптомами цього розладу є порушення самоконтролю та саморегуляції, що обумовлене біологічними особливостями мозку і спричиняє проблеми у сфері регуляції поведінки, уваги, емоцій та імпульсів. Ключовими симптомами РДУГ є проблеми самоконтролю у різних сферах, зокрема:

- рухова гіперактивність і труднощі із стримуванням у ситуаціях, коли треба тривалий час залишатися на одному місці;
- порушення концентрації уваги, труднощі з виконанням завдань, доведенням справи до кінця;
- нетерплячість (дитина часто перебиває дорослих, говорить, коли її не запитують);
- імпульсивність (схильність діяти, не оцінивши наслідків поведінки, ризику);
- труднощі самоорганізації (зокрема, забудькуватість, часті запізнення, неорганізованість);

— труднощі у збереженні мотивації, особливо щодо завдань, які не є цікавими і не дають негайного результату.

Зважаючи на те, що РДН у немовлят та дітей раннього віку є несприятливим преморбідним фоном для подальшого розвитку нервово-психічних розладів, а саме розладу гіперактивності з дефіцитом уваги, розладів аутистичного спектра, тривожно-фобічних та невротичних розладів тощо, необхідно приділяти велику увагу виявленню та своєчасній корекції проявів цього синдрому. Перш за все необхідно нормалізувати сімейні стосунки та усунути потенційні стресові фактори. Значну роль відіграє навчання батьків, психоедукація та психопрофілактика батьківської тривожності та родинних конфліктів. Важливе значення має правильний режим сну та бадьорості, застосування ритуалів перед засинанням, поступове привчання дитини до самостійного засинання у власному ліжку.

Також важливе значення має корекція раціону харчування, в дітей з РДН бажано обмежувати вживання простих вуглеводів (солодкого), оскільки їх вживання викликає реактивну гіпоглікемію, яка може супроводжуватися появою відчуття голоду, тривогою, дратівливістю, гіперактивністю тощо. Важливо виключити з раціону штучні підсолоджувачі, підсилювачі смаку (глутамат натрію), барвники та консерванти. Дієта має бути багатогою на білок, омега-3 жирні кислоти, фолати, вітаміни групи В.

Співробітники відділення психоневрології ДУ «ІПАГ імені О.М. Лук'янової НАМН України» більше ніж 10 років займаються проблемою розладів аутистичного спектра в дітей раннього віку. Як уже було сказано вище, прояви синдрому РДН у ранньому віці можуть бути першими проявами порушеного психічного розвитку дитини, у тому числі можуть передувати РАС.

Відомо, що в основі розвитку РАС у дітей раннього віку може лежати ураження або порушення нормального розвитку провідних шляхів головного мозку на ранніх етапах онтогенезу, яке призводить до атипового формування функціональної спеціалізації півкуль мозку та їх диспропорційного розвитку, що в результаті викликає зниження когнітивних навичок дитини, порушення розвитку мовленнєвих, соматосенсорних та соціальних функцій. Патологія провідних шляхів та пов'язані з цим зміни міжпівкульної взаємодії є одним із найважливіших патогенетичних механізмів нервово-психічних розладів.

Із метою оцінки стану провідних шляхів головного мозку та прогнозування подальшого розвитку мовлення та когнітивних функцій мозку у дітей із розладами аутистичного спектра раннього віку нами застосовується метод МР-трактографії.

У наведеному прикладі (рис. 1) в дитини з РАС віком 2,5 року відмічається аномальне стоншення лівого гачкоподібного пучка, який з'єднує гачок скроневої частки з орбітальною та полюсною корою лобової частки (ділянка нижньої лобової звивини). Також його волокна з'єднують полюс скроневої частки, верхню та середню скроневої звивини, мигдалеподібне тіло, гіпо-

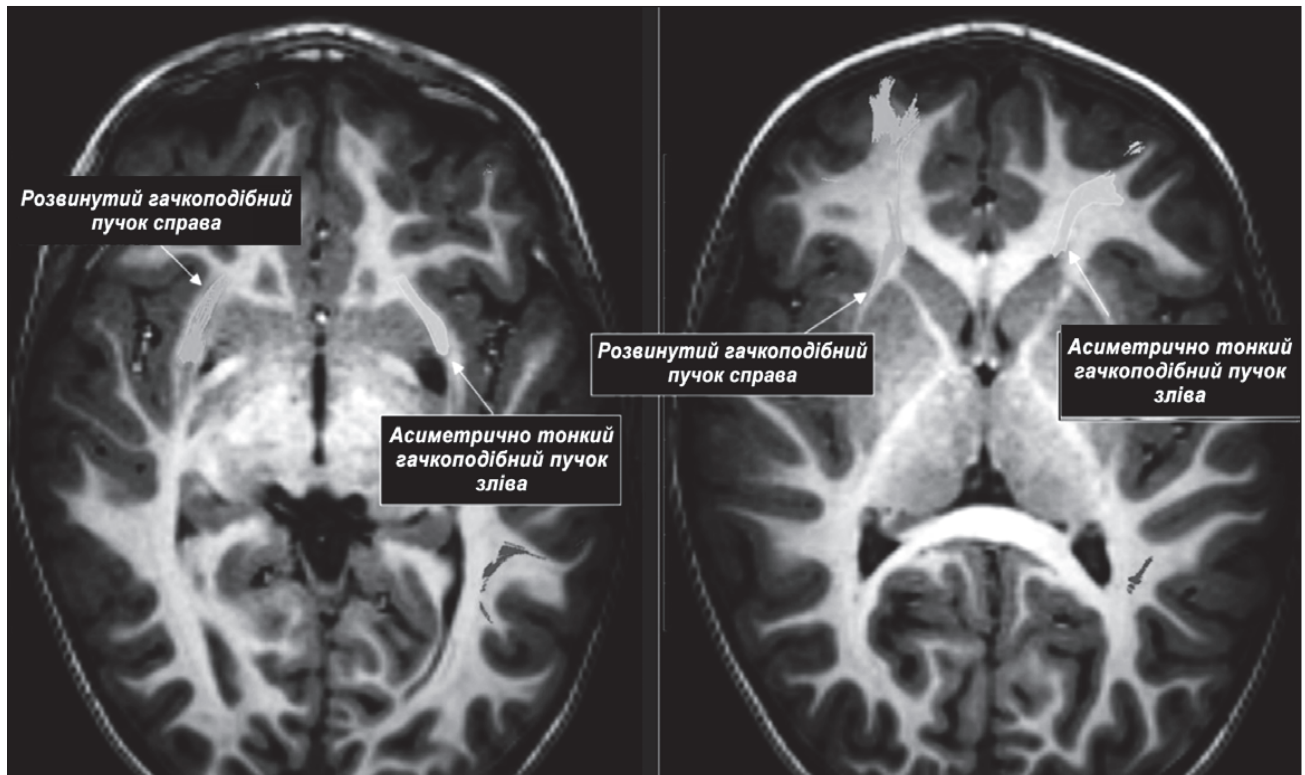


Рисунок 1. МР-трактографія головного мозку дитини з РАС (2,5 року). Аномальне стоншення лівого гачкоподібного пучка

камп. У домінуючій півкулі мозку цей пучок бере участь у соціальній взаємодії та розумінні мовлення.

З метою корекції синдрому РДН у дітей із розладами аутистичного спектра ми призначаємо комплексні препарати Сілента та Когівіс. Препарат Сілента завдяки наявності у складі іонів магнію та L-триптофану застосовується при гіперактивності, збудливості, стереотипній поведінці. Когівіс, що містить N-ацетил-L-глутамін, чинить стимулюючу дію та показаний переважно при астенічному синдромі, затримці мовленнєвого та психічного розвитку, синдромі дефіциту уваги.

Сироп Сілента є комплексним препаратом, що показаний при функціональних розладах нервової системи, в тому числі при синдромі РДН, та містить у складі цитрат магнію, L-триптофан, сухі екстракти квіток ромашки аптечної, меліси лікарської та суцвіть липи широколистої.

Іони магнію мають заспокійливий ефект завдяки зниженню активації NMDA-рецепторів, чутливих до збуджуючих нейромедіаторів. Цитратна форма магнію (соль лимонної кислоти) має покращену біодоступність, завдяки лимонній кислоті позитивно впливає на функціонування мітохондрій. Магній є незамінним мінералом при корекції тривоги, дратівливості та депресії, сприяє покращенню сну.

L-триптофан — амінокислота-попередник при синтезі серотоніну та мелатоніну — гормонів, які регулюють циркадні ритми, засинання та настрої. Серотонін є одним з основних медіаторів центральної нервової системи, а також виконує важливі гормональні функції

на периферії організму. Мелатонін — основний гормон епіфіза, він регулює добові ритми. Препарати мелатоніну застосовуються при лікуванні порушень засинання та інших розладів сну в дітей, ефективні для профілактики мігреноподібного головного болю.

Компоненти, що входять до складу сиропу Сілента, сприяють легкій адаптації дітей до емоційних, розумових і фізичних навантажень, під час яких можуть виникати такі прояви дисфункції нервової системи, як емоційна нестабільність, нервові тики, тривожність, порушення сну, гіперактивність, тахікардія, лабільність артеріального тиску.

Показання до використання:

- синдром ранньої дитячої нервовості;
- неврози і неврозоподібні стани;
- психомоторне збудження;
- вегетативні неврози різноманітного походження;
- порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання).

З огляду на схильність дітей із РДН до тривожності, гіперактивності, плаксивості, розладів сну одним із найбільш обґрунтованих засобів патогенетичної терапії РДН у дітей від 3 років є препарат Сілента.

З метою корекції РДН у дітей дошкільного віку ми призначали Сіленту у вигляді монотерапії дозою 5 мл двічі на день при виписці зі стаціонару або дітям, які знаходились на амбулаторному лікуванні. У дослідженні взяли участь 54 пацієнти (33 хлопчики та 21 дівчинка) віком 3–5 років, батьки яких підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Комплекс лікування

включав лікувальний режим зі щоденними прогулянками, виключенням перегляду телебачення та використання гаджетів, достатнім нічним сном та денним відпочинком. Методом рандомізації діти були поділені на дві групи:

— 1-ша група (26 дітей) отримувала, крім лікувального режиму, препарат Сілента;

— 2-га група (28 дітей) отримувала лише лікувальний режим.

Курс терапії тривав 4 тижні. Ефективність лікування оцінювали з урахуванням анкетування батьків та опитувальника якості життя PedsQL для дітей раннього віку. Відмічено, що вже наприкінці першого — на початку другого тижня прийому Сіленти в дітей поліпшилося самопочуття, значно зменшилися роздратованість та нервозність, підвищилась працездатність, зменшилися метеозалежність та прояви тривоги. За даними анкетування, позитивний ефект відмітили 88,5 % батьків з 1-ї групи та 64,2 % батьків з 2-ї групи ($p < 0,05$).

Було виявлено статистично вірогідне виражене поліпшення якості життя дітей 1-ї групи за субшкалами емоційного (84,6 % у 1-й групі та 52,5 % у 2-й групі) та соціального функціонування (73,1 % у 1-й групі та 57,1 % у 2-й групі) опитувальника PedsQL.

При наявності вираженого астеничного синдрому додатково призначався препарат Когівіс (11 дітей), який має адптогенну та стимулюючу дію, сприяє кращій переносимості емоційних, розумових та фізичних навантажень завдяки наявності у складі аспарагіну, DL-фосфосерину та N-ацетил-L-глутаміну. Препарат сприяє покращенню адаптації за рахунок стабілізації нервових процесів (аспарагін), стимуляції утворення нейротрансмітерів (L-глутамін) і амінокислот (піридоксин). Ці речовини сприяють протидії інтенсивному й тривалому стресу та забезпечують оптимальне функціонування нейронів, покращують когнітивні функції в дітей, що робить його препаратом вибору при астеничних станах, проявах РДН на резидуально-органічному фоні, корекції наслідків органічного ураження ЦНС.

Таким чином, дані літератури та власні дослідження показують, що препарат Сілента завдяки наявності у складі магнію, який сприяє зменшенню інтенсивності оксидативного стресу й нейронального апоптозу, відіграє важливу нейропротекторну роль та є оптимальним препаратом вибору в дітей дошкільного віку з функціональними розладами нервової системи. L-триптофан забезпечує утворення нікотинамідних коферментів, серотоніну, мелатоніну й за рахунок цього зменшує прояви оксидативного стресу, стрес-реактивність, тривожність, імпульсивність, регулює добові ритми. Комбінація екстрактів квіток ромашки аптечної, листя меліси лікарської, суцвіть липи широколистої гармонізує баланс збуджувальних і гальмівних процесів у центральній нервовій системі; зменшує психоемоційне напруження, дратівливість, страхи, тривожність, психо вегетативні реакції.

Когівіс чинить адптогенну та стимулюючу дію завдяки наявності у складі аспарагіну, DL-фосфосерину

та N-ацетил-L-глутаміну та сприяє кращій переносимості емоційних, розумових та фізичних навантажень за рахунок стабілізації нервових процесів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Буторин Г.Г., Буторина Н.Е. Клинические и клинико-динамические проблемы детской и подростковой невропатии. Челябинск: Сити-Принт, 2015. 252 с.
2. Буторин Г.Г., Бенько Л.А. Синдромы невропатии и психического инфантилизма в структуре психических расстройств детского возраста [Текст]. Сибирский психологический журнал. 2016. № 60. С. 108-119.
3. Буторин Г.Г. Синдром детской невропатии: содержание, критерии и принципы диагностики [Текст]. Сибирский психологический журнал. 2015. № 56. С. 109-121.
4. Morokuma S., Michikawa T., Kato K. et al. Non-reassuring foetal status and neonatal irritability in the Japan Environment and Children's Study: A cohort study. Sci. Rep. 2018. 8. 15853. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34231-y>.
5. Morokuma S., Michikawa T., Yamazaki S., Nitta H. & Kato K. Association between exposure to air pollution during pregnancy and false positives in fetal heart rate monitoring. Sci. Rep. 2017. 7. 12421.
6. Шалькевич Л.В. Синдром ранней детской нервозности в практике детского невролога. Педиатрия. Восточная Европа. 2017. Т. 5. № 3.
7. Шувалов А.В., Постникова Ю.В. Диагностическая таблица детской нервозности. Педагогическая диагностика. 2011. № 2. С. 63-7.
8. Марценковський І.А. Обсесивно-компульсивні розлади в педіатричній практиці. HejpoNews. 2017. № 6. С. 42-49.
9. Zeifman Debra M., St. James-Roberts I. Parenting the Crying Infant. Current opinion in psychology. 2017. Vol. 15. P. 149-154. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.02.009.
10. Sung V. Infantile colic. Australian prescriber. 2018. Vol. 41(4). P. 105-110. doi: 10.18773/austprescr.2018.033.
11. Kim J.S. Excessive crying: behavioral and emotional regulation disorder in infancy. Korean journal of pediatrics. 2011. Vol. 54(6). P. 229-33. doi: 10.3345/kjp.2011.54.6.229.
12. Esposito G. et al. Cry, baby, cry: Expression of distress as a biomarker and modulator in Autism Spectrum Disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2017. Vol. 20(6). P. 498-503.
13. Smarius L.J.C.A., Strieder T.G.A., Loomans E.M. et al. Excessive infant crying doubles the risk of mood and behavioral problems at age 5: evidence for mediation by maternal characteristics. Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2016. Vol. 15. P. 1-10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Schmid G., Wolke D. Preschool regulatory problems and attention-deficit/hyperactivity and cognitive deficits at school age in children born at risk: different phenotypes of dysregulation? Early Hum. Dev. 2014. Vol. 90. P. 399-405. [PubMed] [Google Scholar]
15. Heraghty J.L., Hilliard T.N., Henderson A.J., Fleming P.J. The physiology of sleep in infants. Arch. Dis. Child. 2008. Vol. 93(11). P. 982-985. doi: 10.1136/adc.2006.113290.

Отримано/Received 11.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2020 ■

Кирилова Л.Г., Мирошников А.А.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

Ранняя детская нервность, или невропатия: современные подходы к диагностике и лечению

Резюме. В статье представлен обзор современных научных данных о ранней детской нервности — группе состояний у младенцев и детей раннего возраста, обуславливающих патологический фон для развития психоневрологической патологии. Приведены классификации данных состояний, проанализированы подходы к диагностике и лечению, в том

числе к медикаментозной терапии. Приведены результаты собственного исследования эффективности препаратов Силента и Когивис при синдроме ранней детской нервности у детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: ранняя детская нервность; невропатия; неврозоподобное состояние; Силента; Когивис

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Early childhood nervousness, or neuropathy: modern approaches to the diagnosis and treatment

Abstract. The article provides an overview of current scientific data on early childhood nervousness — a group of conditions in infants and young children that determine the pathological background for the development of psychoneurological pathology. Classifications of these conditions are provided, approaches to the diagnosis and treat-

ment are analyzed, including those to drug therapy. The results of our own study on the effectiveness of Silenta and Cogivis in early childhood nervousness syndrome in preschool children are presented.

Keywords: early childhood nervousness; neuropathy; neurosis-like state; Silenta; Cogivis

Лінійка нейроадаптогенів* для гармонізації діяльності нервової системи



- ✓ Сприяє нормалізації нервово-психічної діяльності;
- ✓ Сприяє підвищенню розумової та фізичної працездатності;
- ✓ Сприяє поліпшенню пам'яті та здатності до навчання.
- ✓ Сприяє зменшенню емоційного збудження;
- ✓ Сприяє зниженню тривожності і нервово-м'язової збудливості;
- ✓ Сприяє покращенню засинання і нормалізації сну.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Когівіс. Склад: 5 мл сиropу містить: активний речовини: аспартонову монобазат - 35 мг [мг]; DL-фосфосерин - 32,5 мг [мг]; N-ацетил-L-глутамін - 32,5 мг [мг]; вітамін B6 - 0,75 мг [мг]; допоміжні речовини: сахароза; загущувач: ксантанова камедь; консервант: калію сорбат; натуральний ароматизатор: ібанан; антиоксиданти: аскорбінова кислота, лимонна кислота; вода очищена. Упаковка: сироп, 100 мл ± 5%. Показання: компоненти, які входять до складу Когівісу, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі стани, як: астеноінверційний синдром, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, конітині порушення, затримка розвитку мовлення, затримка розумового та фізичного розвитку. Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 2,5 мл 2 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 5 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 5 мл 2-3 рази на добу. Рекомендований термін споживання 10 днів. Курс прийому можна повторити через 20 днів.

Силента. Склад: 5 мл сиropу містить: активний речовини: цитрат магнію - 278,2 мг [мг] (в тому числі магнію - 30 мг [мг]); сухий екстракт квіток ромашки аптечної (Matricaria chamomilla L.) - 80 мг [мг]; сухий екстракт листя м'ясики лікарської (Melissa officinalis L.) - 50 мг [мг]; L-триптофан - 50 мг [мг]; сухий екстракт суцвіть мизи широколистої (Tilia platyphyllos Scop.) - 20 мг [мг]; допоміжні речовини: фруктоза; стабілізатор: гліцерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: ксантанова камедь; консерванти: натрію бензоат, калію сорбат; натуральний ароматизатор: івіциня; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл ± 5%. Показання: компоненти, які входять до складу Силенти, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротичні та невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротичні різноманітного походження, вегетосудинна дистонія, порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання). Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 5 мл 2-3 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 10 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 15 мл 2 рази на добу. Рекомендований термін споживання 14 днів. Курс прийому можна повторити через два тижні. Не є лікарськими засобами. Дієтичні добавки. Без ГМО. Більш детальна інформація вказана у листку-вкладці до сиropу Когівіс та сиropу Силента. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Науково-експертна оцінка [Когівіс] № 53 від 24.05.18; Науково-експертна оцінка [Силента] № 52 від 24.05.2018.

Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Перрері Фармацевті С.р.л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Песканіна, Верона (VR), Італія /Perrery Farmaceutici S.r.l., Corso San Lorenzo 1 - 37026 Pescantina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: ТОВ "ЗДРАВО", Україна, 04114, вул. Автовздовська, 54/19, літ. А, офіс, тел. (044) 503-78-68 *Бухановська Т. М., Кухта Н. М. Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини // Здоров'я дитини. - 2018 - Т. 13, № 5.

БЕЗКОШТОВНА
ГАРЯЧА ЛІНІЯ
Будні: 9:00 - 18:00



0 800-500 1320

zdravo
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГУ

ЕТОЛ ФОРТ

Етодолак 400 мг; 14 та 28 таблеток

Для купірування
гострого болю^{1,2}



Діє через **30** хвилин^{1,3}

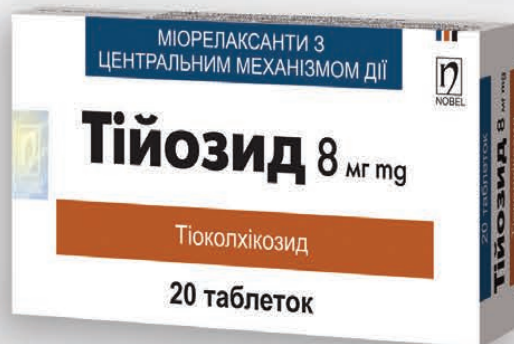


1 таблетка **400** мг **1-2** рази на добу¹

Тійозид

Тіоколхікозид 8 мг; 20 таблеток

Рух без спазму!^{*}



Міорелаксанти центральної дії з протизапальним та знеболюючим ефектами^{4,5}



^{*} Маються на увазі витяги з інформації для пацієнта в частині «Показання для застосування». Лікування болючих контрактур м'язів при патологіях спинного мозку. Коротка інструкція для медичного застосування препарату Етол Форт. 1 таблетка містить 400 мг етодолаку. Етодолак — НПЗЗ, має анагетичні, протизапальні та жарознижувальні властивості. Етодолак має помірну селективність щодо ЦОГ-2. При застосуванні внутрішньо етодолак швидко і практично повністю абсорбується з шлунково-кишкового тракту. По 1 таблетці двічі на добу. Показання до застосування. Болювий синдром різного походження, невідкладне та довготривале лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити (подагричного та псоріатичного артритів). Побічні дії. Біль у животі, закреп тощо. Р. п. UA/3962/01/01 від 04.09.2020, № 2032. Коротка інструкція для медичного застосування препарату Тійозид. 1 таблетка містить тіоколхікозиду 8 мг. Міорелаксанти з центральним механізмом дії, максимальна концентрація досягається протягом 30 хвилин. Показання. Симптоматичне лікування болючих контрактур м'язів при патологіях спинного мозку. Побічні реакції. Артеріальна гіпотензія та ін. Спосіб застосування та дози. 8 мг кожні 12 годин (добова доза 16 мг), до 7 днів поспіль. Р.п. МОЗ України UA/17844/01/01 від 27.12.2019. Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Етол Форт. 2. Moises Mizraji, M.D. Clinical Response to Etodolac in the Management of Pain, National Institute of Rheumatology, Montevideo. 3. Paul W. Baumert, Postgraduate Med., Vol. 97, № 2, Feb 1995. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Тійозид. 5. Review of the toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiocholchicoside, a GABA-agonist muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic actions. J. M. Janbroers Published 1987 Medicine. Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування препаратів Етол Форт та Тійозид. Інформація для фахівців медицини та фармацевти, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії «Нобель» в Україні: 04210, Київ, просп. Героїв Сталінграду, 53 Б, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

УДК 616-08:616.711

Рациональная терапия острой и хронической боли в спине

Резюме. *Этодолак — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), умеренно селективный ингибитор циклооксигеназы-2, который уже более 30 лет используется в клинической практике как универсальное обезболивающее и противовоспалительное средство. Этодолак хорошо зарекомендовал себя при купировании острой боли, связанной с травмами и хирургическими вмешательствами. Однако основной точкой приложения этодолака является контроль острых и хронических болей в спине, вызванных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. По данным многочисленных клинических исследований, этодолак эффективно устраняет боль, не уступая по лечебному действию многим другим представителям группы НПВП или превосходя их. Важным достоинством этодолака является низкая частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек.*

Ключевые слова: *боль в спине; остеохондроз; остеоартроз; НПВП; этодолак; Этол Форт*

За последние десятилетия медицина и фармакология совершили огромный прорыв в различных направлениях: многие проблемы при использовании последних достижений поддаются решению и многие болезни отступают. Однако проблема боли до сих пор остается одной из наиболее актуальных, в том числе боли в спине, которая, согласно выводам экспертов ВОЗ, по масштабам сопоставима с пандемией и является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США и странах Западной Европы, распространенность боли в спине достигает 40–80 %, а ежегодная заболеваемость — 5 % [1]. Она является второй по частоте после респираторных заболеваний причиной обращения к врачам и третьей причиной госпитализации. Около 25 % взрослого населения в разных странах мира хотя бы раз в жизни отсутствовали на работе из-за боли в спине [2]. У 50 % пациентов выраженность боли в спине снижается через 1 неделю, у 40 % улучшение наступает через 8 недель, оставшиеся 7–10 % больных продолжают испытывать боль на протяжении 3 месяцев и более [3].

У 85 % пациентов боль в спине является неспецифической, как правило, обусловленной дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника — остеохондрозом и остеоартрозом с последующим вовлечением в процесс связок, мышц, сухожилий и фасций. Также немаловажное значение имеет функци-

онально обратимое блокирование межпозвоночных суставов, которое может предшествовать развитию остеохондроза и остеоартроза, возникает в уже пораженных суставах и сопровождается болью в спине [4, 5].

В терапии острой и хронической боли в спине применяются различные немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, однако по-прежнему золотым стандартом являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие непосредственное воздействие на патогенез боли [6].

Боль в спине: от патогенеза к патогенетической терапии

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [7]. С точки зрения патогенеза ее возникновение происходит при активации ноцицепторов — первичных чувствительных нейронов, реагирующих на повреждающие стимулы [6, 7]. Периферические терминалы ноцицепторов представлены свободными нервными окончаниями, на мембране которых идентифицированы особые белковые структуры — рецепторы, реагирующие на повреждающие механические, термические и химические раздражители. Среди химических раздражителей большое значение при активации ноцицепторов

имеют аллогены: брадикинин, гистамин, серотонин, АТФ, лейкотриены, простагландины, субстанция Р, нейрокинин А. Эти вещества, связываясь с рецепторами, повышают проницаемость Ca^{2+} и Na^+ через ионные каналы, что приводит к возбуждению ноцицепторов [7].

В свою очередь, появление ноцицептивной импульсации в пораженных дисках, связках, суставах позвоночника сопровождается активацией альфа- и гамма-мотонейронов спинного мозга, вызывая спазм мышц, иннервируемых данным сегментом, что влечет за собой локальную ишемию, раздражение ноцицептивных рецепторов и, в конечном итоге, формирование порочного круга: боль — спазм мышц — боль [5].

Также ноцицептивная импульсация по спинальному пути поступает в ядра таламуса, гипоталамуса, лимбическую систему, чувствительную кору, где формируется сложная системная ответная реакция. Она представлена нисходящей антиноцицептивной (антиболевого) системой, которую формируют кора, подкорковые структуры и нейротрансмиттеры нисходящей системы — моноамины, в том числе аминокислоты (глицин), катехоламины, серотонин, а также эндорфины, энкефалины, соматостатин, кальцитонин.

Согласно международным рекомендациям EULAR, NICE, при лечении острой и хронической неспецифической боли в спине препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты. Центральный механизм действия НПВП — блокада циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и снижение синтеза простагландинов, важнейших медиаторов воспаления, что обеспечивает патогенетическое влияние этого класса анальгетиков на развитие и хронизацию боли. НПВП снижают сенситизацию периферических ноцицепторов, замедляют хемотаксис клеток воспалительного ответа, подавляют процессы ангиогенеза и гетеротипической оссификации, уменьшают синтез цитокинов, факторов роста и металлопротеиназ, препятствуют активации остеокластов. Такое многоплановое воздействие имеет особую ценность для контроля боли при хронических заболеваниях позвоночника — остеохондрозе и остеоартрите [10].

Принципиальное значение может иметь и воздействие НПВП на центральные механизмы передачи болевого импульса, так как стойкое и мощное ноцицептивное возбуждение сенсорных нейронов сопровождается гиперэкспрессией ЦОГ-2 в ЦНС. Данному механизму придается большое значение в развитии центральной сенситизации, ответственной за формирование синдрома хронической боли [14].

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения боли в спине: все ли НПВП одинаковы?

Все НПВП не только обладают лечебным действием, но и вызывают довольно большой спектр нежелательных явлений. Побочные эффекты при приеме

НПВП во многом связаны с преимущественным торможением той или иной изоформы ЦОГ. Для традиционных неселективных НПВП, блокирующих ЦОГ-1 и ЦОГ-2, существует опасность развития патологии верхних отделов ЖКТ, характеризующейся наличием эрозий, язв и гастроинтестинальных катастроф — кровотечений и перфорации (НПВП-гастропатия). Риск появления данных осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2–3 раза чаще, чем люди, не получающие каких-либо НПВП [11, 12].

Эти данные послужили основой для разработки новых НПВП — умеренно селективных (этодолак, мелоксикам, нимесулид) и специфических, или высоко-селективных (коксибы), ингибиторов ЦОГ-2. Умеренно селективные и специфические ингибиторы ЦОГ-2 оказывают незначительное влияние на образование простагландина в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, поэтому при их применении риск гастроинтестинальных осложнений значительно ниже по сравнению с использованием традиционных НПВП.

В то же время и между более новыми представителями класса НПВП есть отличия по профилю безопасности. Специфические ингибиторы ЦОГ-2, селективно блокируя ЦОГ-2, способны нарушать баланс факторов, влияющих на свертывание крови, — синтез тромбосана А2 и простациклина, что определяет протромботический эффект. У пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы это чревато повышением риска тромбоэмболических осложнений, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [13].

Поэтому в настоящее время считается, что умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2, к которым относится этодолак, характеризуются оптимальным соотношением эффективности, гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности. В отличие от высокоселективных ингибиторов фермента, они не полностью подавляют ЦОГ-2-зависимый синтез простациклинов эндотелием сосудов, показывают достаточный противовоспалительный и анальгезирующий эффект и, что немаловажно, не вызывают одновременной полной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при применении в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [15].

Этодолак (Этол Форт, Nobel) — рациональный выбор при лечении острой и хронической боли в спине

Этодолак (Этол Форт, Nobel) — производное пираниндолюксусной кислоты, рацемат право- и левовращающих энантиомеров (R- и S-этодолак). Биологически активен только S-этодолак, обладающий способностью блокировать ЦОГ-2, что приводит к формированию противовоспалительного и обезболивающего эффекта. Гастропротективное действие обеспечивает R-этодолак, за счет чего препарат имеет низкую гастротоксичность. По мнению экспертов,

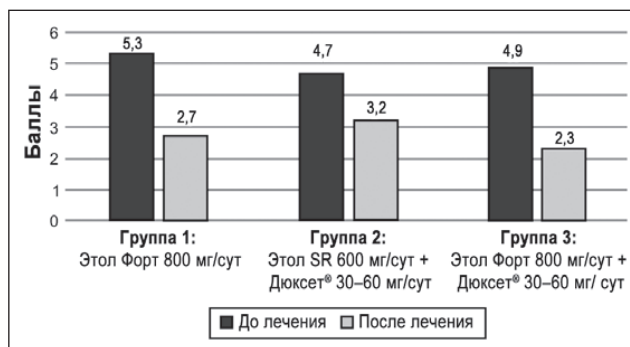


Рисунок 1. Сравнение динамики боли по ВАШ

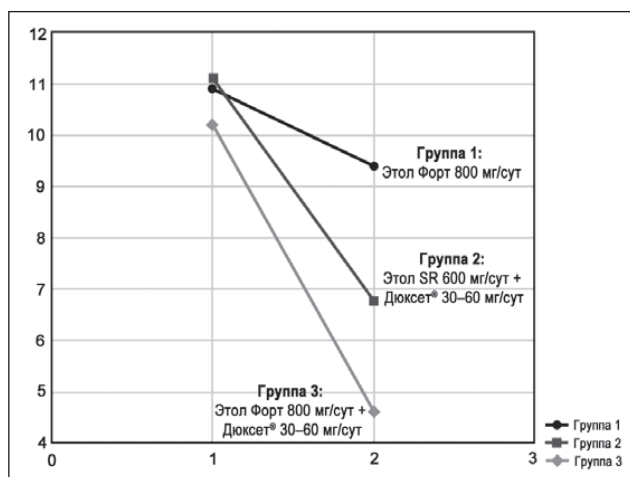


Рисунок 2. Сравнение динамики тревоги по шкале HADS

каждый энантиомер выполняет свою индивидуальную функцию, в комплексе обеспечивая как эффективность, так и желудочно-кишечную безопасность этодолака [1].

Этодолак относится к умеренно селективным ингибиторам ЦОГ-2, таким как мелоксикам и нимесулид: соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет около 2 : 1 [17]. Он обладает благоприятными фармакологическими свойствами — практически 100% биодоступностью и быстрым всасыванием: C_{max} достигается примерно через 1 ч после перорального приема. Период полувыведения этодолака, который почти полностью метаболизируется в печени, составляет порядка 7 ч (от 3,5 до 10 ч) [16, 18]. Этодолак используется с 1985 г. и в настоящее время является наиболее востребованным препаратом для лечения боли и воспаления во многих развитых странах мира, таких как США, Великобритания, Франция, Япония, Южная Корея [19].

Механизм действия этодолака, как и других НПВП, заключается в ингибировании синтеза простагландинов. Однако, помимо этого, этодолак влияет на продукцию и действие окислительных радикалов и других компонентов нейтрофильной активации, блокирует синтез брадикинина, что усиливает обезболивающий и противовоспалительный эффект [21]. Кроме того, важной особенностью этодолака яв-

ляется то, что он проникает через гематоэнцефалический барьер и выключает болевые TRPA1-рецепторы нейронов задних рогов спинного мозга, тем самым предотвращая или уменьшая центральную сенситизацию. Поэтому этодолак является полезным для лечения и острой боли, и мигрени, воспалительной боли с нейропатическим компонентом (аллодинии) и, что важно, эффективен в предотвращении хронизации болевого синдрома [47, 48].

Также большим преимуществом при использовании этодолака является отсутствие отрицательного влияния на суставной хрящ. Напротив, за счет ингибирования интерлейкина-1, -5 и фактора апоптоза хондроцитов, подавляющих активность металлопротеиназ, этодолак оказывает выраженное протективное действие в отношении суставного хряща, что особенно важно для пациентов с заболеваниями суставов, в том числе при поражении суставного аппарата позвоночника [22].

Этодолак обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, сопоставимым с традиционными НПВП, что позволяет эффективно применять данный препарат даже в случаях, когда предшествующее использование других НПВП не давало клинического эффекта. Одним из основных преимуществ этодолака перед другими НПВП является быстрое начало анальгезии — в течение 30 минут после приема (T_{max} — 60 минут) и ее продолжительность 12 ч ($T_{1/2}$ — 7 ч), что приравняется к применению некоторых внутримышечных форм НПВП. Согласно проведенным исследованиям, выраженный анальгетический эффект этодолака (30 минут) развивается значительно быстрее, чем у кетопрофена, напроксена, пироксикама (1 час) и диклофенака (2 часа) [49, 50].

Также несомненным преимуществом этодолака является минимальный риск возникновения побочных эффектов, что особенно важно при длительном назначении препарата, а также для лечения пациентов пожилого возраста и имеющих сопутствующие заболевания (артериальную гипертензию, сахарный диабет, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта) [37].

Нередко при хронической боли в спине назначаются трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (флуоксетин, дулоксетин), что связано с их влиянием на нисходящие антиноцицептивные системы (норадренергическую, серотонинергическую), функцию ионных каналов, рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). Однако недавно опубликованный метаанализ девяти крупных исследований ставит под сомнение преимущество антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — перед плацебо в терапии хронической боли в спине [38]. Кроме того, многие исследователи подчеркивают низкую эффективность СИОЗС флуоксетина, пароксетина при хронической боли в спине [39, 40]. Из антидепрессантов имеет доказательную базу и считается эффективным в лечении хронического болевого синдрома СИОЗС дулоксетин. Профессор М.М. Орос

[51] в своем исследовании показал, что для лечения болевого синдрома и предотвращения его хронизации у пациентов с подострой болью в спине целесообразно рекомендовать применение препаратов этодолака: Этол Форт в дозе 800 мг/сут в два приема или этодолак пролонгированного действия Этол SR 1 таблетка 600 мг в сутки (обезболивает 24 часа) (рис. 1), а также комбинированной терапии этодолаком с антидепрессантом дулоксетином (препарат Дюксет® по 30–60 мг/сут), особенно у пациентов с выраженными показателями тревожности (рис. 2).

При хронической боли в спине могут применяться антиконвульсанты — габапентин и прегабалин [41, 42]. Но результаты исследований их применения при неспецифической вертеброгенной боли в спине весьма неоднозначны. В исследовании McCleave у 80 больных с хронической болью в нижней части спины отмечалось недостоверное снижение числа баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в конце курса терапии при назначении прегабалина [43]. В других работах было показано, что при болях в спине прегабалин более эффективен в комбинации с НПВП или опиоидными анальгетиками, нежели в качестве монотерапии [44–46].

При болевых синдромах в области спины и выраженном мышечном спазме с НПВП эффективно применяются миорелаксанты центрального действия, например этодолак с тиоколхикозидом (Тиозид).

Сравнительное исследование безопасности и эффективности комбинации этодолака с миорелаксантом тиоколхикозидом и комбинации этодолака с миорелаксантом толперизоном у пациентов с острой болью в пояснице и мышечно-скелетным спазмом [52] показало значительное клиническое улучшение в обеих группах пациентов: как в снятии боли, так и в снятии спазма мышц.

Профиль безопасности комбинации этодолака 400 мг 2 раза в сутки с тиоколхикозидом 8 мг в сутки был выше по сравнению с комбинацией этодолака 400 мг 2 раза в сутки с толперизоном 300 мг в сутки.

Эффективность этодолака с тиоколхикозидом была выше по сравнению с комбинацией этодолака с толперизоном.

Неблагоприятных событий в группе этодолака с тиоколхикозидом было меньше по сравнению с группой этодолака с толперизоном.

Рекомендовано использовать комбинацию этодолака с тиоколхикозидом у пациентов с острой болью в пояснице и мышечным спазмом.

Таким образом, только этодолак при неспецифической вертеброгенной боли в спине оказывает непосредственное воздействие на патогенез боли и воспаления, а его эффективность и безопасность подтверждена многочисленными клиническими исследованиями.

Доказательная база эффективности этодолака при лечении боли в спине

Имеется широкая доказательная база, подтверждающая высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности этодолака при стоматологических,

ортопедических операциях и других хирургических вмешательствах, травмах, онкологической боли, ревматических заболеваниях суставов, остеоартрозе, а также при острой и хронической неспецифической боли в спине.

В двух масштабных наблюдательных исследованиях, проведенных французскими учеными, была подтверждена эффективность и хорошая переносимость этодолака. В ходе этой работы этодолак был назначен более чем 55 000 пациентам с ревматоидным артритом, остеоартритом и спондилоартритом. Необходимая доза препарата определялась лечащими врачами в зависимости от клинической ситуации и варьировала от 200 до 600 мг/сут, длительность приема составляла до 6 недель. Существенное улучшение состояния было отмечено у 33 % больных ревматоидным артритом, 42 % — спондилоартритом и 50 % — остеоартритом. При этом общее число нежелательных реакций составило 11 %, из которых лишь 6 случаев были серьезными. Суммарно 89 % пациентов оценили переносимость этодолака как хорошую или очень хорошую [27].

Существенное снижение выраженности боли в нижней части спины при назначении этодолака было показано в работе M. Hatori и S. Kokubun [23] с участием 88 пациентов с люмбоишиалгией. Применение этодолака в течение 2 недель привело к выраженному снижению боли у 54 пациентов.

Эффективность и безопасность этодолака в дозе 800–1200 мг в сутки изучалась у пациентов с болевым синдромом, обусловленным грыжами межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника. 200 пациентов принимали препарат в течение 14–21 дня. В ходе исследования было установлено, что полноценный анальгетический эффект был достигнут у 179 пациентов. Препарат действовал через 30–45 минут после приема, а эффект обезболивания сохранялся до 12 часов. Авторами была отмечена высокая анальгетическая активность этодолака, сочетающаяся с хорошим профилем безопасности, что позволило им рекомендовать препарат для купирования болевых синдромов в неврологии и нейрохирургии [25].

В исследовании Д.И. Жабасовой [26] оценивалась эффективность и безопасность лечения этодолаком боли в спине, вызванной вертеброгенными заболеваниями, сопровождающимися корешковым синдромом. Все пациенты предъявляли жалобы на боль в спине, усиливающуюся при движении, чихании, кашле, с иррадиацией в ногу. В течение 14–21 дня они получали этодолак 800–1200 мг 2 раза в день.

Результаты исследования продемонстрировали регресс болевого и рефлекторно-тонического синдрома у 65 % пациентов на 3-и — 5-е сутки, у остальных — на 7–10-е сутки применения этодолака. При этом авторы исследования отмечали не только высокую эффективность препарата, но и его хорошую переносимость.

В исследовании, проведенном M. Arriagada и R. Arinovich [24], сравнивали эффективность и безопасность этодолака и пироксикама у 61 паци-

ента с острой болью в нижней части спины. Согласно полученным данным, применение обоих НПВП в течение 7 дней позволило существенно снизить интенсивность боли, функциональных нарушений, спазма паравертебральных мышц и проблем со сном. При этом число нежелательных реакций на фоне использования этодолака было достоверно меньшим, чем при приеме пироксикама.

С.Г. Сова [21] было проведено сравнительное исследование эффективности этодолака и целекоксиба в лечении вертеброгенного пояснично-крестцового радикулита. Основную группу исследования составили 30 пациентов, которые получали лечение этодолаком по 400 мг 2 раза в сутки, а группу сравнения — 30 больных, которые принимали целекоксиб по 200 мг 2 раза в сутки. В ходе исследования пациентам проводились рентгенография позвоночника в прямой и боковой проекции и денситометрия, а также рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, ревмопробы). Пациентов обследовали на 1, 2, 7 и 12-й дни.

В первый, второй и седьмой дни наблюдения пациенты основной и контрольной группы оценивали интенсивность боли и ее динамику по визуально-аналоговой шкале одинаково. На 12-й день исследования пациенты основной группы оценивали интенсивность болевых ощущений значительно ниже, чем больные группы сравнения ($p < 0,05$).

Побочные эффекты наблюдались у пяти пациентов основной группы (16,7 %) и у четырех больных из группы сравнения (13,3 %). Таким образом, в данном исследовании этодолак в дозе 800 мг/сут по количеству побочных реакций практически не уступал высокоселективному ингибитору ЦОГ-2 целекоксибу в дозе 400 мг/сут, а по выраженности и длительности анальгетического эффекта достоверно превосходил его.

В исследовании В.В. Поворознюка и соавт. [28], проведенном в отделении возрастных изменений опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», было обследовано и пролечено 26 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с болью в нижней части спины на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника в стадии обострения. Пациентов методом простой рандомизации разделили на две группы по 13 человек: основную и сравнения. В составе комплексного лечения пациенты основной группы принимали этодолак (Этол Форт, Nobel) в дозе 400 мг *per os* дважды в сутки в течение 14 дней, пациенты группы сравнения — диклофенак в дозе 75 мг *per os* дважды в сутки в течение 14 дней.

Результаты исследования показали, что прием этодолака способствует достоверному уменьшению степени выраженности вертебрального болевого синдрома, улучшению функциональной и повседневной активности, качества жизни пациентов уже на 7-е сутки лечения, что подтверждено результатами анализа показателей опросников Мак-Гилла, Роланда — Морриса,

Овестри, Euro-QoL5D, 4-составной ВАШ. При этом количество и степень выраженности побочных эффектов в обеих группах не отличались от описанных в литературе.

В работе Г.М. Авдей и соавт. [29] приняли участие 44 пациента с вертеброгенными болями в спине, 30 из которых получали этодолак по 400 мг 2 р/день и 10 — кеторолак 0,01 г 2 р/день. Курс лечения составил 7 дней. Была установлена высокая анальгетическая эффективность этодолака, сопровождающаяся улучшением жизнедеятельности пациентов, изменением болевого поведения, уменьшением тревожности и депрессии, превосходящая по этим параметрам группу контроля.

Для эффективного и безопасного лечения хронической боли в спине препарат Этол Форт (этодолак) применяется в стандартной дозе 400 мг 2 раза в сутки после еды. При остром воспалении и боли Этол Форт назначают в дозе 400 мг 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Для больных с массой тела менее 60 кг суточная доза препарата составляет 20 мг/кг [21]. Вызывает интерес пролонгированная форма этодолака. Этодолак SR (Этол SR) не только обезболивает в течение 24 часов, его применение позволяет избежать побочных эффектов, связанных с высокой концентрацией. Он имеет улучшенный профиль безопасности для ЖКТ и большую противовоспалительную эффективность при хронических воспалительных состояниях, способствует соблюдению пациентом режима противовоспалительной активности и обеспечивает больший успех терапии хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом, другими хроническими воспалительными процессами в суставах и позвоночнике [53].

Этодолак: доказанная гастроинтестинальная, кардиоваскулярная и почечная безопасность

Одним из важнейших достоинств этодолака является низкий риск осложнений со стороны ЖКТ. Это подтверждает метаанализ 29 рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведенный Y. Chen и соавт. [30]. Суммарный риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этодолака был в 3 раза ниже, чем на фоне приема неселективных НПВП, и в 2 раза меньше была частота развития эндоскопических язв.

Низкая частота развития НПВП-гастропатии при использовании этодолака подтверждена в серии эндоскопических исследований. Так, L. Laine и соавт. [31] сравнили действие плацебо, этодолака 800 мг/сут и напроксена 1000 мг/сут на слизистую оболочку желудка у 52 здоровых добровольцев, принимавших эти препараты в течение 4 недель. Общая площадь эрозий слизистой оболочки желудка на момент окончания исследования в группе этодолака была сопоставима с группой плацебо и гораздо меньше, чем в группе напроксена.

Большой интерес представляет исследование кишечной кровопотери, связанной с приемом этодолака. P. Leese [32] сравнил кровопотерю из органов ЖКТ (с помощью эритроцитов, меченных ^{51}Cr) у 30 здоровых добровольцев, использовавших это лекарство в дозах 600 и 1200 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут. Через 21 день приема НПВП объем кровопотери был достоверно меньше в группах добровольцев, получавших разные дозы этодолака, чем в группе напроксена: 0,38; 0,45 и 1,2 мл/сут соответственно.

Частота кардиоваскулярных осложнений при использовании этодолака оценивалась в метаанализе, включающем 25 популяционных исследований кардиоваскулярных осложнений, связанных с НПВП (18 независимых популяций). Было установлено, что риск развития данной патологии для этодолака находится на умеренном уровне — 1,55 [44].

Влияние этодолака на функцию почек оценивалось в ходе серии РКИ при остеоартрите и ревматоидном артрите ($n = 2629$). Было показано, что этот препарат не вызывает ренальных осложнений у лиц без исходной патологии почек и не способствует прогрессированию умеренной и слабовыраженной почечной недостаточности [34]. Отсутствие значимого негативного действия этодолака (в том числе в высоких дозах) на функцию почек при сроке приема от 4 до 14 дней было показано в двух исследованиях, проведенных в группах здоровых добровольцев [35, 36].

Выводы

Боль в спине — широко распространенная в мире проблема. У 85 % пациентов боль в спине является неспецифической, как правило, обусловленной дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника — остеохондрозом и остеоартрозом с последующим вовлечением в процесс связок, мышц, сухожилий и фасций.

В терапии острой и хронической неспецифической боли в спине препаратами первой линии являются НПВП, что регламентируется международными руководствами EULAR, NICE. У пациентов с высоким риском нежелательных явлений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (ССС) предпочтительнее рекомендовать умеренно селективные НПВП.

Этодолак (Этол Форт, Этол SR) — умеренно селективный, сбалансированный по соотношению эффективности, удобства применения и безопасности препарат группы НПВП. В пользу этодолака говорят длительная серия масштабных клинических испытаний и большой опыт применения этого лекарственного средства в реальной клинической практике многих развитых стран мира. Важным преимуществом этодолака (Этол Форт, Этол SR) является быстрый обезболивающий эффект и низкий риск нежелательных реакций со стороны ССС и ЖКТ (низкий риск как диспепсий, так и потенциально опасных осложнений, таких как язвы и кровотечения). Основной точкой приложения этодолака (Этол Форт) следует считать контроль боли при острых болях и этодолака пролонгированного действия (Этол SR) — при хронических болях в спине.

Список литературы

1. Пизова Н.В. Боль в спине: что мы знаем и что должны знать? https://www.spinabezboli.ru/bol_v_spine_chno_doljni_znat.
2. Поворознюк В.В. Боль в нижней части спины: современный взгляд на проблему. *Здоровье Украины*. 2015. № 3.
3. Попелянский Я.Ю., Штульман Д.Р. *Болезни нервной системы*. М.: Медицина, 2001. С. 293-316.
4. Морозова О.Г. *Современные подходы к лечению боли в спине*. <http://www.medicus.ru/manualtherapy/patient/sovremennye-podhody-k-lecheniyu-boli-v-spine-28055.phtml>.
5. Баринев А.Н. *Сегментарные механизмы формирования мышечного спазма, спастичности и хронизации боли*. *Врач*. 2012. № 5.
6. Курушина О.В., Барулин А.Е. *Современные аспекты лечения болей в спине*. *РМЖ*. 2012. № 10. С. 528.
7. Кукушкин М.Л. *Боль в спине: мишени для патогенетической терапии*. *РМЖ*. 2011. № 30. С. 1862.
8. Насонов Е.Л. *Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине)*. М.: Анко, 2000.
9. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации*. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
10. Ali A., Arif A.W., Bhan C. et al. *Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements*. *Cureus*. 2018. Sep 13. 10 (9).
11. Каратеев А.Е., Насонова В.А. *Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска*. *Тер. арх*. 2008. № 5. С. 62-66.
12. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. *Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации*. М.: Алмаз, 2006.
13. Johnson A., Nguyen T., Day R. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. P. 289-300.
14. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. *Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome*. *JAMA*. 2009 Mar 4. Vol. 301 (9). 937-944.
15. Сулик П.В. *Купирование хронического болевого синдрома у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата*. *Український медичний часопис*. 2012. № 6 (92). XI/XI.
16. Balfour J.A., Buckley M.M. *Etodolac. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states*. *Drugs*. 1991 Aug. 42 (2). 274-99.
17. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. *Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999 Jun 22. 96 (13). 7563-8.
18. Brocks D.R., Jamali F. *Etodolac clinical pharmacokinetics*. *Clin. Pharmacokinet.* 1994 Apr. 26 (4). 259-74.
19. Tirunagari S.K., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. *Single dose oral etodolac for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Jul 8. CD007357. doi: 10.1002/14651858.CD007357.pub2.
20. Inoue N., Nogawa M., Ito S. et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: «Etodolac» — an old drug, new possibilities*. *Biol. Pharm. Bull.* 2011. Vol. 34 (5). P. 655-659.

21. Сова С.Г. Эффективность и безопасность этодолака в лечении вертеброгенных болевых синдромов. Здоровье Украины. Неврология. 2012. № 2.
22. Каратеев А.Е. Этодолак: хорошо известен и активно используется в разных странах мира. Пора бы и нам? Научно-практическая ревматология. 2019. 57 (4). 468-473.
23. Hatori M., Kokubun S. Clinical use of etodolac for the treatment of lumbar disc herniation. *Curr. Med. Res. Opin.* 1999. 15 (3). 193-201. doi: 10.1185/03007999909114091.
24. Arriagada M., Arinovich R. Etodolac versus piroxicam in the treatment of acute lumbago. Double-blind study. *Rev. Med. Chil.* 1992 Jan. 120 (1). 54-8.
25. Ирысов К.Б. Этодин-форте в лечении больных с грыжами поясничных межпозвоноковых дисков. <https://www.medcentre.com.ua/articles/Effektivnost-etodina-fort-v-25173>.
26. Жабасова Д.И. Применение препарата Этодин Форте в неврологической практике амбулаторных больных. Медицина. 2012. № 2.
27. Benhamou C.L. Large-scale open trials with etodolac (Lodine) in France: an assessment of safety. *Rheumatol. Int.* 1990. 10 Suppl. 29-34. doi: 10.1007/BF02274753.
28. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Крочак С.П., Паракіна Т.В. Оцінка ефективності та безпечності етодолаку в лікуванні болю у нижній частині спини. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2013. № 3 (592). С. 55-60.
29. Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Шумскас М.С. и др. Эффективность препарата Этодин Форте у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2012. № 1 (13).
30. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2008 Apr. 12 (11). 1-278.
31. Laine L., Sloane R., Ferretti M., Cominelli F. A randomized double-blind comparison of placebo, etodolac, and naproxen on gastrointestinal injury and prostaglandin production. *Gastrointest. Endosc.* 1995 Nov. 42 (5). 428-33.
32. Leese P. Comparison of the effects of etodolac SR and naproxen on gastro-intestinal blood loss. *Curr. Med. Res. Opin.* 1992. 13 (1). 13-20.
33. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013 Jun. 22 (6). 559-70.
34. Brater D.C. Evaluation of etodolac in subjects with renal impairment. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 1990. 10 (1). 44-55.
35. Svendsen K.B., Bech J.N., Sorensen T.B., Pedersen E.B. A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled cross-over study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000 Aug. 56 (5). 383-8.
36. Brater D.C., Brown-Cartwright D., Anderson S.A., Uaamnuichai M. Effect of high-dose etodolac on renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987 Sep. 42 (3). 283-9.
37. Сорока Н.Ф. Этодолак (Этодин Форте) — проверенный временем и клинической практикой нестероидный противовоспалительный препарат. <https://cyberleninka.ru/article/n/etodolac-etodin-fort-proverennyy-vremenem-i-klinicheskoy-praktikoynesteroidnyy-protivovospalitelnyy-preparat>.
38. Urquhart D.M., Hoving J.L., Assendelft W.W. et al. Antidepressants for nonspecific low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. CD001703. P. 2.
39. Dickens C., Jayson M., Sutton C. et al. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics.* 2000. 41. 490-9.
40. McQuay H.J. et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain.* 1996. 68. 217-27.
41. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007. 132. 23. 7-51.
42. Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management.* Seattle, WA: IASP Press, 2002. 21. 151-67.
43. McClean G.J. Does Gabapentin have an analgesic effect on background movement and referred pain? A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic.* 2001. 13. 103-7.
44. Gatti A., Sabato A.F., Occhioni R. et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: result of a multicenter Italian study. *Eur. Neurol.* 2009. 61. 129-37.
45. Romano C.L., Romano D., Bonora C., Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J. Orthop. Traumatol.* 2009. 10 (4). 185-91. Epub. 2009, 18.
46. Pota V., Maisto M., Pace M.C. et al. Association of buprenorphine TDS and pregabalin in the treatment of low back pain. *Eur. Pain.* 2007. 11. S83.
47. Nassini R., Materazzi S., Benemei S., Geppetti P. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2014. 167. 1-43.
48. Inoue N., Ito S., Nogawa M., Tajima K., Kyoji T. Etodolac blocks the allyl isothiocyanate-induced response in mouse sensory neurons by selective TRPA1 activation. *Pharmacology.* 2012. 90 (1-2). 47-54.
49. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012. № 35 (12). P. 1127-1146.
50. Baumert P.W. Acute inflammation after injury. Quick control speeds rehabilitation. *Postgrad. Med.* 1995. 97 (2). 35-42.
51. Орос М.М., Сабовчик А.Я., Грабар В.В., Яцинин Р.Ю. Підострий біль у спині: підходи до медикаментозного лікування як профілактика хронізації болю. Міжнародний неврологічний журнал. 2019. № 5 (107).
52. Tanu Garg, Vijay K. Yadav. Сравнительное исследование безопасности и эффективности этодолака с тиаколизидом и толперизона с этодолаком у пациентов с острой болью в пояснице и с мышечно-скелетным спазмом. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology.* 2003.
53. Бисваджит Рухидас, Раджат Рэй, Дебджоти Наскар, Бишаб Кумар Чакра, Кумар Чаттерджи. Фармакологические и токсикологические исследования микросфер гумми-катира, нагруженных этодолаком, полученных методом испарения эмульсионного растворителя $W_1/O/W_2$ у крыс. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2017. № 4. Vol. 53.

Чистик Т.В.

Рациональна терапія гострого і хронічного болю в спині

Резюме. Етодолак — нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), помірно селективний інгібітор циклооксигенази-2, що вже понад 30 років використовується в клінічній практиці як універсальний знеболювальний та протизапальний засіб. Етодолак добре зарекомендував себе при купіруванні гострого болю, пов'язаного з травмами та хірургічними втручаннями. Однак основною точкою прикладання етодолаку є контроль гострих і хронічних болів у спині, викликаних дегенеративно-дистро-

фічними захворюваннями хребта. За даними численних клінічних досліджень, етодолак ефективно усуває біль, не поступаючись за лікувальною дією багатьом іншим представникам групи НПЗП або перевершуючи їх. Важливою перевагою етодолаку є низька частота ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи і нирок.

Ключові слова: біль у спині; остеохондроз; остеоартроз; НПЗП; етодолак; Етол Форт

T.V. Chistyuk

Rational therapy for acute and chronic back pain

Abstract. Etodolac is a non-steroidal anti-inflammatory drug, a moderately selective cyclooxygenase-2 inhibitor, which has been used in clinical practice for more than 30 years as a universal analgesic and anti-inflammatory agent. Etodolac has been shown to be effective in the management of acute pain associated with traumas and surgeries. However, the main point of etodolac application is the control of acute and chronic back pain caused by degenerative-dystrophic diseases of the spine. According to

numerous clinical studies, etodolac effectively relieves pain; in terms of therapeutic effect, it is as good as many other representatives of the non-steroidal anti-inflammatory drug group or superior to them. An important advantage of etodolac is the low incidence of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications.

Keywords: back pain; osteochondrosis; osteoarthritis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; etodolac; Etol Fort

придаточный пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, верхней и нижней челюстей, а также костальные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характеристик ЭЭГ по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

- Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противосудорожные средства:
- габапентин: нейрталгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-500 мг в сутки;
- карбамазепин: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессии ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

- Методы хирургического лечения тригеминальной невралгии:**
- чрескожная термокоагуляция;
 - чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную цистерну;
 - микровазкулярная декомпрессия;
 - чрескожная коагуляция глицерола устья с помощью баллона и стереотаксического обучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невралгия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица. Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы коагуляции заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительное нахождение под кондиционером.

Важное этиологическое значение имеет черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неспецифических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациент в начале заболевания на стороне поражения отмечает легкие боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне **рада** лицевого нерва (например, при стенозной форме полиомиелита) паралич мимических мышц.

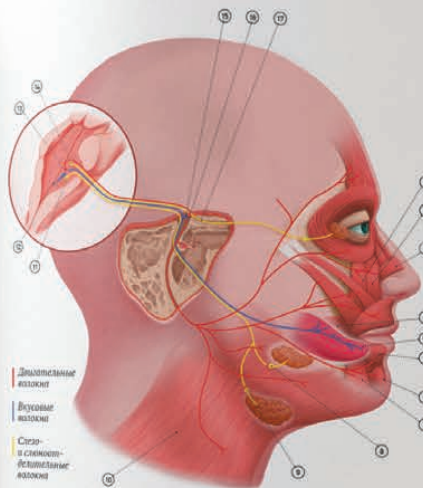


Рис. 13.4. Лицевой нерв (схема): 1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбородочный узел; 9 — подподбородочный узел; 10 — подбородочная мышца (платизма); 11 — верхнее слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — височное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коллатеральный узел; 16 — стременистый узел; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык.

Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар.

Поражения черепных нервов



редлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

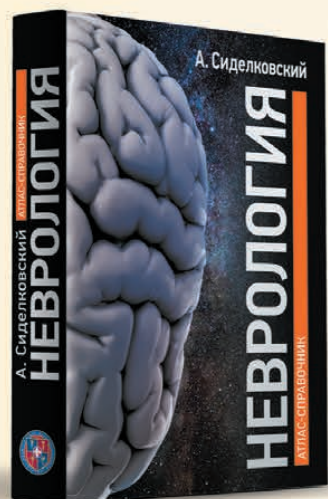
Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатель общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.



По вопросам приобретения книги «Неврология: атлас-справочник» обращайтесь по тел.:

- (067) 675 71 04,
- (044) 223 27 42,
- (099) 095 24 94,
- (067) 325 10 26

Обери шлях ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН®
ДУЛОКСЕТИН

- Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болі¹⁻³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- Зручність прийому – 1 раз на добу³

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-DUL-0-IML-02020-001

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг. **Лікарська форма.** Капсули кишечно-розчинні тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. **Фармакологічні властивості.** Дулоксетин — це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгибуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС. **Показання.** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції.** Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібдо, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; пришвиджене серцебиття; підвищення артеріального тиску, припливи жару; позіхання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; диурія, часте сечовипускання, поліакірія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Laboratorios Normon, G.A. / Laboratories Normon, S.A. **Наказ МОЗ України** від 02.10.2019 № 2004. Р.П. № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Зміни внесені. **Наказ МОЗ України** від 23.04.2020 № 945. 1. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Депресія» (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р.П. МОЗ України № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. **Наказ МОЗ України** від 02.10.2019 № 2004. 4. Bioequivalence Study Number — N-DUL-12-180. Clin. Report, March, 2013.

ТОВ «АСІНО Україна» | Бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

УДК 616.893

Хаустова О.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Місце дулоксетину в терапії психічних розладів

Резюме. Сучасна медицина, у тому числі психіатрія, орієнтована на мультидисциплінарний персоналізований підхід до curaції хворого. Терапія психічних розладів, особливо коморбідних з іншою психічною або соматичною патологією, зокрема хронічним болем, вимагає таргетної терапії відповідно до клінічних особливостей пацієнта й стандартів доказової медицини. Психоосвіта, психотерапія, психофармакотерапія і соціальна підтримка є мінімально необхідним комплексом втручань при всіх психічних розладах. При визначенні оптимальної тактики психофармакотерапії варто розглянути доцільність призначення антидепресанту класу інгібіторів зворотного захвату серотоніну та норадреналіну дулоксетину, що є дієвим і схвалений для лікування великого депресивного розладу, генералізованого тривожного розладу, діабетичного периферичного невropатичного болю, фіброміалгії і хронічного м'язово-скелетного болю. Причому вищий рівень прихильності пацієнтів до терапії дулоксетином психічних розладів, зокрема депресії, забезпечується за рахунок редукації соматичних хворобливих проявів, зокрема больового синдрому, і навпаки. У межах персоналізованої терапії хронічного болю дулоксетин може використовуватись у монотерапії високими дозами або в комбінації з прегабаліном залежно від фенотипу невropатичного болю. Дулоксетин може бути ефективним засобом для лікування афективних розладів, панічного розладу, кількох кластерів симптомів межового розладу особистості та як допоміжний препарат при шизофренії. Були виявлені помірні або суперечливі результати щодо ефективності дулоксетину при obsесивно-компульсивних розладах, посттравматичних стресових розладах, розладах харчової поведінки і сексуальних розладах, що обумовлює проведення подальших досліджень у цих сферах. У всіх оглянутих дослідженнях дулоксетин, як правило, мав добру переносимість; більшість побічних явищ, про які повідомлялося, відповідали відомому профілю безпеки дулоксетину, були дозозалежними, виникали переважно на початку терапії і здебільшого редукувались у межах 1–2 тижнів. Отже, як видно на прикладі дулоксетину, обізнаність лікаря щодо фармакокінетичних, фармакодинамічних та клінічних якостей препарату, включно з його психотропними й соматотропними ефектами, дозволяє призначити дієве лікування, уникнути поліфармації і забезпечити створення терапевтичного альянсу з пацієнтом.

Ключові слова: психічні розлади; таргетна терапія; депресія; тривога; хронічний біль; дулоксетин; ефективність; безпека

Принципи діагностики та терапії психічних розладів на прикладі депресії

Пацієнти з психічними розладами, зокрема з депресією, потребують індивідуалізованого підходу до лікування з урахуванням тяжкості й перебігу самого розладу та психосоціальних особливостей. Як було зазначено на Європейському конгресі психіатрії у 2020 році, сучасна

медицина [1], зокрема психіатрія, має бути цільовою (таргетною) і повинна поєднувати чотири риси: бути персоналізованою, визначати прогноз захворювання, запобігати загостренню й рецидивам, а також залучати широке коло фахівців, забезпечуючи мультидисциплінарний підхід до терапії.

Першим кроком алгоритму curaції і запорукою ефективності подальшого втручання є встановлення й

підтримання терапевтичного альянсу з пацієнтом, необхідного на всіх етапах curaції — діагностики, терапії і реабілітації [2].

Наступним кроком є ретельна діагностика хворобливого стану з урахуванням усього комплексу діагностичних критеріїв. Розглянемо особливості діагностики депресивних розладів. Так, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 11-го видання [3], яка після десятирічної розробки була представлена ВООЗ на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я 20 травня 2019 р. і набере чинності після погодження з усіма країнами ВООЗ орієнтовно з 1 січня 2022 року, для діагностики депресивного розладу потрібно мінімум п'ять із десяти симптомів, а не чотири з дев'яти можливих симптомів, зазначених в МКХ-10, що підвищує узгодженість МКХ-11 із класифікацією DSM-5. Обов'язковими критеріями залишаються знижений щодня настрої або зниження інтересу до діяльності протягом не менше ніж двох останніх тижнів. Увесь спектр депресивної симптоматики стратифіковано в три кластери: афективний, когнітивний і нейровегетативний. Безнадія була додана як додатковий когнітивний симптом через переконливі докази її прогностичної цінності при діагностиці депресивних розладів. Утома входить до складу нейровегета-

тивного кластера симптомів, але більше не вважається самостійним симптомом початкового рівня. МКХ-11 також дає чіткі вказівки щодо диференціації культурно-нормативних реакцій горя і симптомів, які вимагають розгляду при діагностиці депресивного епізоду в контексті тяжкої втрати (рис. 1).

Варто зауважити, що наведені дані щодо діагностики депресивного розладу за МКХ-11 мають попередній, ознайомлювальний характер, тому що за наступні майже півтора року в Україні мають бути вироблені плани щодо використання нової МКХ-11, підготовлені її офіційні переклади й проведена ретельна загальнонаціональна підготовка фахівців охорони здоров'я.

Після верифікації хворобливого стану переходимо до етапу терапії. Усім пацієнтам із психічними розладами, зокрема депресією, починаючи з рівня первинної допомоги рекомендовані заходи немедикаментозної корекції з докладним обґрунтуванням їх необхідності: дотримуватись режиму дня, гігієни сну, засад раціонального харчування, режиму регулярної фізичної активності тощо.

Узагалі терапія всіх психічних і соматичних розладів має починатися з психоосвіти пацієнта і (бажано) членів його родини; депресія також не є винятком [4].

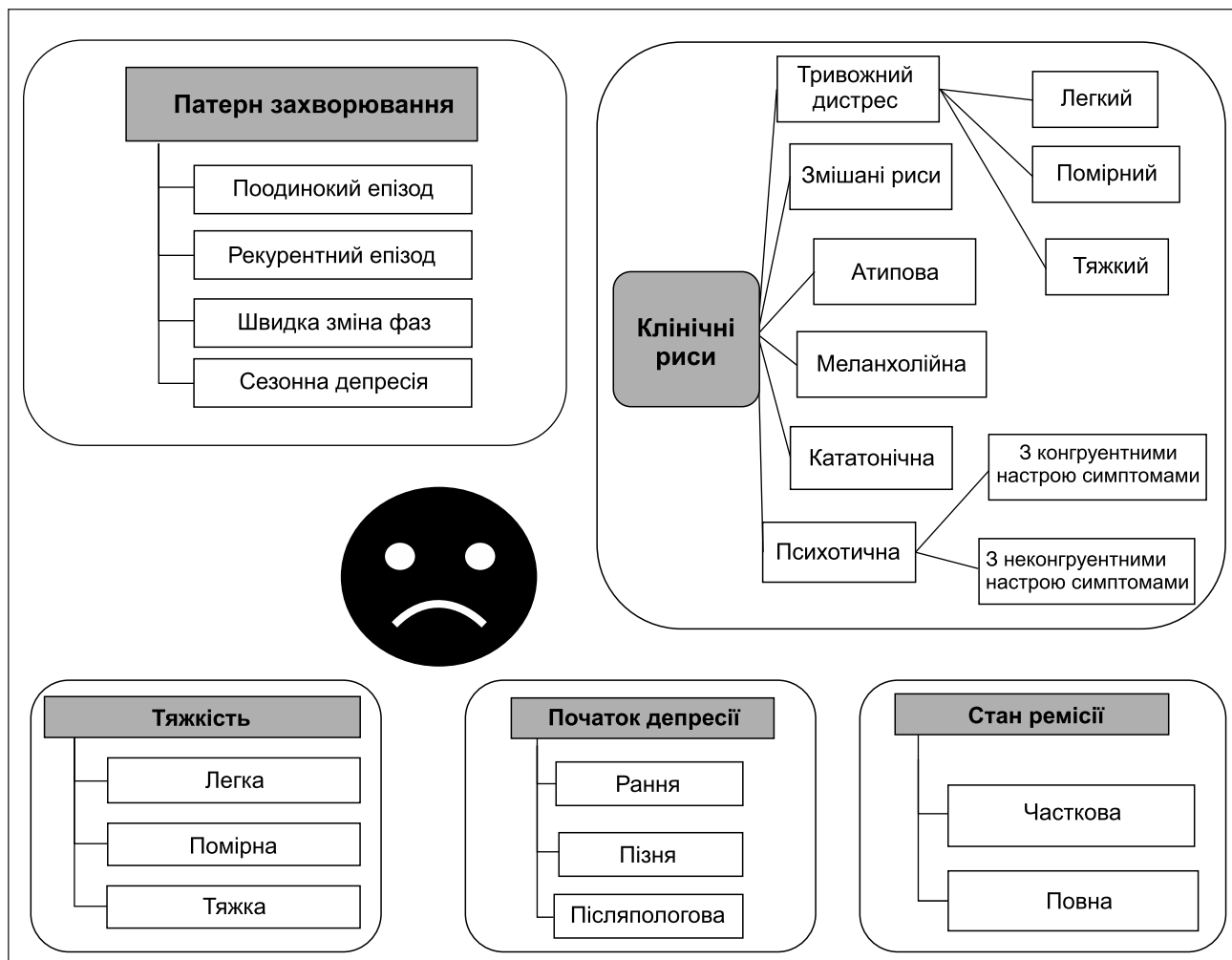


Рисунок 1. Структура діагностики депресивного розладу за МКХ-11

У межах психоосвіти із залученням елементів мотиваційного інтерв'ю пацієнту в доступній для нього формі надається інформація про сам психічний розлад, стан здоров'я самого пацієнта, імовірні варіанти перебігу захворювання й рекомендації щодо немедикаментозного й медикаментозного лікування в усній і письмовій формі. Бажано надати пацієнту інформаційний лист для пацієнта про певний розлад, прикладом якого є додаток 2 «Інформаційний лист для пацієнта про депресію» в Уніфікованому клінічному протоколі «Депресія», що значно збільшує комплаєнс [5].

Загальні принципи психофармакотерапії були сформульовані Ф.Дж. Яничак і надалі удосконалювались [6]. Було зазначено, що основоположним є процес моніторингу стану пацієнта з метою постійного уточнення клініко-діагностичної оцінки, а для повного одужання пацієнта необхідне приєднання до психофармакотерапії психотерапії і соціальної реабілітації. Початок і тривалість психофармакотерапії обумовлені нозологічною приналежністю, стадією захворювання і ступенем його прогресивності. При складанні плану лікування завжди потрібно зважувати на співвідношення передбачуваної вигоди для пацієнта та ступеня ризику негативних наслідків терапії.

Первинний вибір препаратів визначається анамnestичними даними (у тому числі родинним анамнезом) щодо переносимості пацієнтом певних ліків. Терапія має бути спрямована на ключові симптоми розладу, що

підлягають моніторингу й оцінці їх динаміки протягом усього курсу лікування разом з можливими проявами побічної дії ліків. Особливо пильний моніторинг має запроваджуватись щодо особливих груп пацієнтів: дітей і підлітків, вагітних жінок і жінок, які годують груддю, осіб похилого віку та хворих із супутньою соматичною патологією.

Загальна характеристика Дулоксетину

Так, у терапії депресії ми прагнемо знайти «ідеальний» антидепресант для кожного конкретного пацієнта, добре розуміючи недосконалість абсолютної ефективності й безпеки. У будь-якому разі ми орієнтуємось на розширення кількості мішеней втручання й зменшення питомої ваги побічної дії (рис. 2).

Дулоксетин є антидепресантом, що входить до фармакологічного класу інгібіторів зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН), який також включає венлафаксин, десвенлафаксин, мілнаципран і лівомілнаципран. Дулоксетин відомий із 2004 року, коли він спочатку був схвалений для терапії великого депресивного розладу (ВДР) Американською адміністрацією з питань харчових продуктів і медикаментів (FDA), а згодом Комітетом з лікарських засобів для використання в людині у Європі. Згодом перелік показань для застосування дулоксетину в низці країн було розширено за рахунок генералізованого тривожного розладу (ГТР),

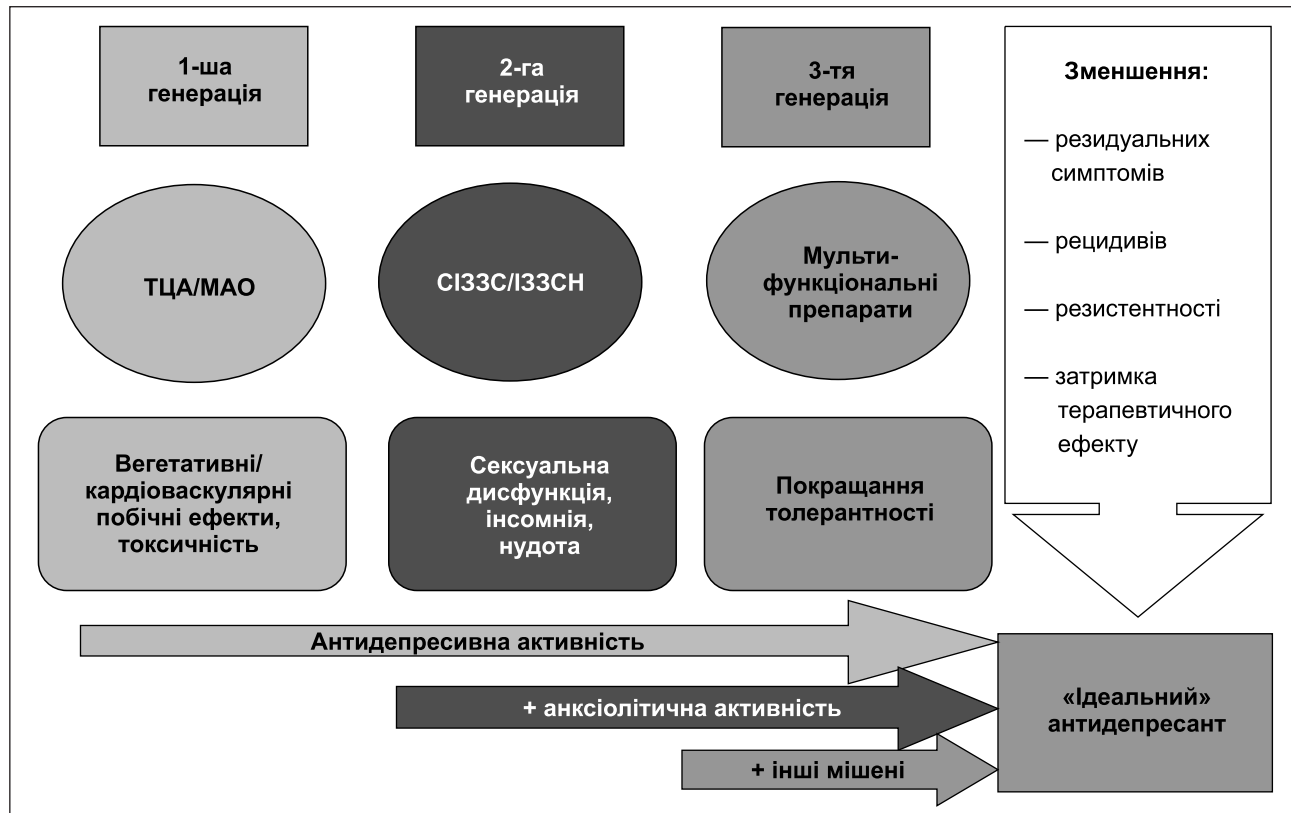


Рисунок 2. Генерації антидепресантів

Примітка: ТЦА — трициклічні антидепресанти; МАО — інгібітори моноаміноксидаз; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну.

діабетичного периферичного невропатичного болю, фіброміалгії, хронічного м'язово-скелетного болю, а також у Європі — за рахунок стресового нетримання сечі [7]. Крім того, він виявився дієвим щодо індукованих хіміотерапією невропатій [8] і хронічного післяопераційного болю [9].

Дулоксетин демонструє лінійну кінетику в терапевтичних дозах (60–120 мг/добу), має пероральну біодоступність від 32 до 80 %, досягаючи максимальної концентрації в плазмі приблизно через 6 годин. Середній період напіввиведення становить приблизно 12 годин, середній час адсорбції — 2 години [10]. Дулоксетин потужно зв'язується з білками плазми (переважно з альбуміном або α_1 -кислотним глікопротеїном — 96 %), широко розподіляється по тканинах і метаболізується ізоферментами 1A2 і 2D6 цитохрому P450 (який також інгібується молекулою) до неактивних метаболітів у печінці [11, 12], тому будь-який ступінь печінкової недостатності є протипоказанням до лікування.

Екскреція відбувається через сечу (70 %) і фекалії (20 %). Оскільки ниркова екскреція відіграє важливу роль у катаболізмі дулоксетину, пацієнтам з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв і пацієнтам, які страждають від помірного або тяжкого порушення функції нирок, слід призначати скориговані дози дулоксетину й уважно стежити за ними під час лікування. Той факт, що ця молекула інтенсивно метаболізується цитохромом P450, означає, що слід бути обережним при одночасному застосуванні із субстратами ізоферменту, такими як трициклічні антидепресанти, фенотіазин та антиаритмічні засоби типу 1C [13, 14]. Подібно до інших засобів класу ІЗЗСН дулоксетин може брати участь у фармакодинамічних лікарських взаємодіях; зокрема, комбінація препарату з інгібіторами моноаміноксидази протипоказана через можливий розвиток серотонінового синдрому.

На основі визначеної ВООЗ добової дози низьким дозуванням дулоксетину вважається < 60 мг/добу, стандартним дозуванням є діапазон 60–90 мг/добу, а висока доза — понад 90 мг/добу [15].

Дулоксетин, як правило, безпечний і добре переноситься за всіма затвердженими показаннями в дорослих у дозах від 60 до 120 мг/добу, хоча потенційні терапевтичні переваги високих доз дулоксетину пов'язані з появою побічних ефектів: нудота, сухість у роті, сонливість, запор, зниження апетиту й гіпергідроз виникають переважно на початку терапії і редукуються в межах 1–2 тижнів [16]. При більш тривалій терапії (принаймні від 6 місяців до 1 року) побічними явищами, що спостерігалися в дорослих пацієнтів, були серцебиття, затуманення зору, запаморочення, збільшення/втрата ваги, озноб/сухість і свербіж. Варто зазначити, що вони також дозозалежні й у більшості випадків не призводять до припинення терапії. Нечасті випадки пошкодження печінки, спричиненого дулоксетином, також спостерігаються в пацієнтів з уже наявним захворюванням печінки або хронічним вживанням алкоголю [17]. Дулоксетин

має помірний вплив на частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск; він не має клінічно значущого впливу на показники електрокардіограми. Метааналіз відмінностей у частоті й результатах суїцидальної поведінки не виявив жодних доказів збільшення або зменшення ризику суїцидальних подій при лікуванні дулоксетином [34], але суїцидальний ризик був вищим на початку лікування, на етапах зменшення дози й після відміни препарату.

Застосування дулоксетину при великому депресивному розладі

Відповідно до результатів систематичного огляду й мережевого метааналізу порівняльної ефективності й переносимості 21 антидепресанту, що застосовуються для терапії великого депресивного розладу в дорослих, при прямому порівнянні агомелатин, амітриптилін, есциталопрам, міртазапін, пароксетин, венлафаксин, вортиоксетин були ефективнішими за інші антидепресанти (співвідношення шансів (СШ) 1,19–1,96); агомелатин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, сертралін, вортиоксетин мали кращу переносимість порівняно з іншими антидепресантами (СШ 0,43–0,77) [18]. Непряме порівняння в цьому ж дослідженні дає можливість побачити рейтинг антидепресантів за їх ефективністю (рис. 3).

Зараз очікується мережевий метааналіз профілю побічних ефектів і порівняльної переносимості 21 антидепресанту при терапії гострої фази великої депресії в дорослих, протокол якого був поданий у травні 2019 року [19].

Більш докладно порівняння дулоксетину з іншими антидепресантами в терапії депресії подано в кохранівському систематичному огляді 2012 року, куди включено 16 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), загалом 5735 учасників. Статистично значущих відмінностей в ефективності й переносимості при порівнянні дулоксетину та інших антидепресантів не було виявлено [20]. Був також проведений систематичний огляд досліджень, що зосереджувались на застосуванні дулоксетину при депресії в осіб похилого віку. Виявилось, що ефективність і безпека дулоксетину порівнянні з цими показниками в дорослих пацієнтів з депресією, а редукція больового синдрому, часто притаманного особам похилого віку, дозволила більш чітко намалювати клінічний портрет депресивного пацієнта, для якого дулоксетин є препаратом вибору [21].

Застосування дулоксетину при генералізованому тривожному розладі

Відповідно до клінічної настанови Всесвітньої федерації біологічної психіатрії (2012) [22], Канадської настанови з клінічної практики (2014) [23] щодо терапії тривожних, посттравматичних стресових та obsесивно-компульсивних розладів (ОКР) дулоксетин входить до числа препаратів терапії першої лінії при генералізованому тривожному розладі (категорія доказовості: А; рекомендаційна оцінка: 1).

За останні п'ять років було опубліковано два метааналізи щодо ефективності й переносимості дулоксетину при лікуванні ГТР [24, 25]. Y. Zhang з співавторами підтвердили значну перевагу дулоксетину над плацебо як щодо зменшення симптомів тривоги за шкалою Гамільтона ($p < 0,0001$), так і щодо швидкості настання ремісії ($p < 0,001$). Дулоксетин також статистично збільшував загальний бал за шкалою інвалідності Шихана ($p < 0,001$) [24]. У метааналізі X. Li з співавторами щодо короточасного лікування дулоксетином дорослих із ГТР середні зміни за підшкалою тривоги HADS ($P < 0,00001$) і показник фактора психічної тривожності HAM-A були значно більшими в пацієнтів із ГТР, які отримували дулоксетин, порівняно з тими, хто отримував плацебо ($P < 0,00001$). Однак не було виявлено різниці середньої зміни показника фактора соматичної тривожності HAM-A ($P < 0,00001$), що свідчило про дещо відтермінований ефект дулоксетину саме щодо соматизованої тривоги [25].

Застосування дулоксетину при афективних розладах

Призначення антидепресантів при психічних розладах, крім ВДР і ГТР, є звичайною практикою. Нижченаведені дані свідчать, що дулоксетин може бути потенційним засобом для лікування різних психічних

розладів. Ефективність дулоксетину в пацієнтів з афективними розладами, відмінними від ВДР, була оцінена в семи клінічних дослідженнях (табл. 1) [26].

У присвяченому терапії *дистимії* 12-тижневому дослідженні L.M. Kogan із співавторами [27] пацієнти отримували дулоксетин 60 мг/добу протягом 6 тижнів із збільшенням дози до 120 мг/добу протягом решти часу для тих, хто в першій половині показав часткову відповідь на лікування. Серед учасників дослідження рівень терапевтичної відповіді за шкалою IDS-C становив 89 %, а рівень ремісії — 84 %. Наступне дослідження N. Kerner зі співавторами [28] оцінило ефективність дулоксетину при дистимії в 30 літніх осіб (середній вік 70,7 року). Дулоксетин призначали в гнучких дозах, починаючи з 20 мг/добу в перший тиждень і підвищуючи дозу до 120 мг/добу. Частота терапевтичної відповіді становила 53,3 %, частота ремісії — 33,3 %, причому добові дози понад 60 мг/добу були пов'язані з більшим покращанням стану й добре переносились.

У 10-тижневому рандомізованому контрольованому дослідженні щодо ефективності дулоксетину при *дистимії* (діапазон дозування 30–120 мг/добу) [29] було відмічено його дієвість за шкалою HDRS із 24 пунктів ($p = 0,003$) із частотою терапевтичної відповіді 65,5 % ($p = 0,003$) і рівнем ремісії 55,2 % ($p = 0,002$). Утім, за

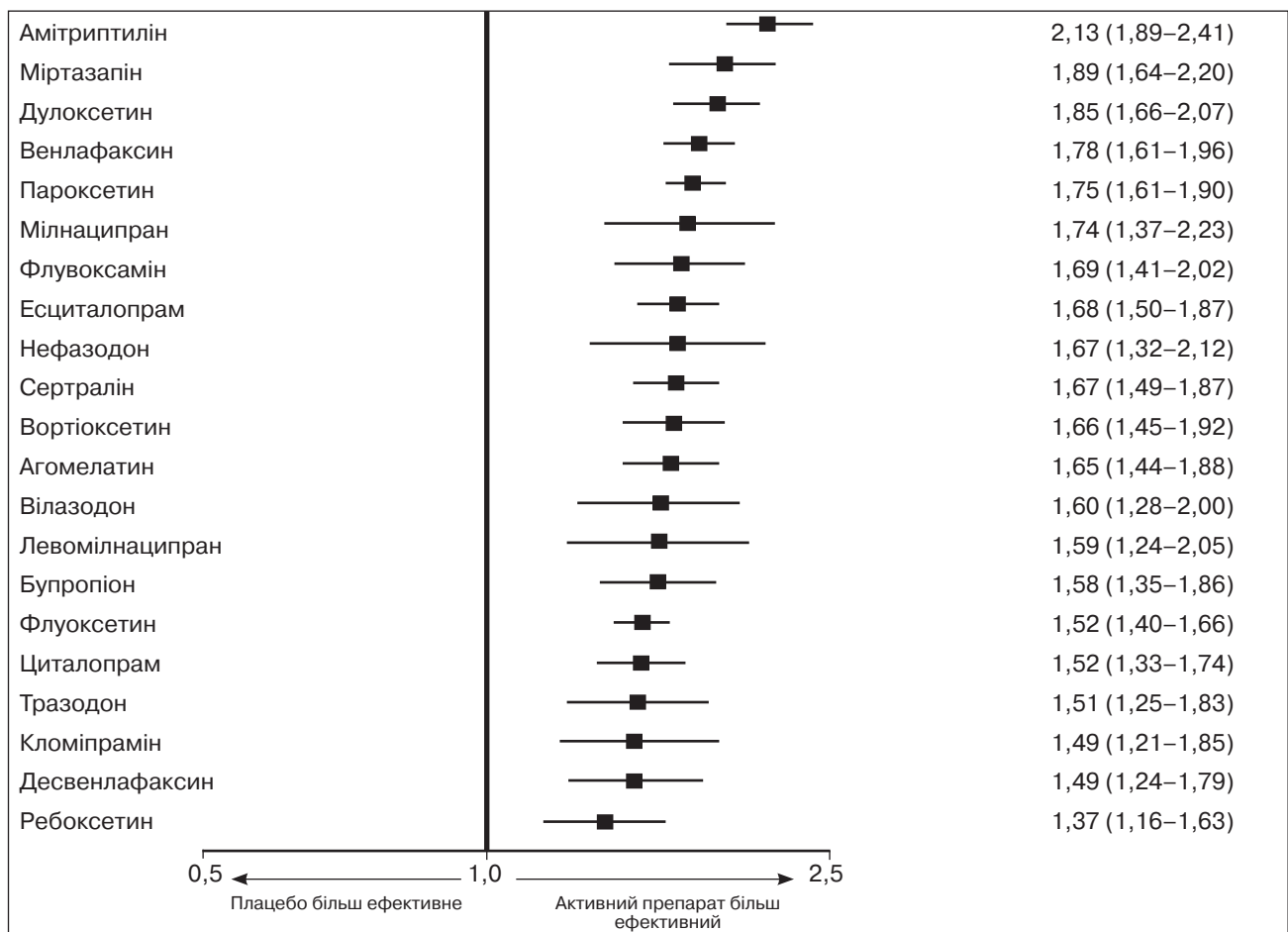


Рисунок 3. Непряма порівняльна ефективність антидепресантів [18]

шкалою депресії Бека (BDI) і Глобальною оцінкою функціонування і шкалою соціальної адаптації (SAS) значущого ефекту від терапії дулоксетином не було помічено. У додатковій 12-тижневій відкритій фазі продовження дослідження [30] стійке покращання симптомів спостерігалось уже у 84 % пацієнтів, а 63 % пацієнтів відповідали критеріям ремісії наприкінці дослідження (22-й тиждень). Проте в довгостроковій перспективі в пацієнтів лише помірно покращилося соціальне й когнітивне функціонування, при цьому 66,7 % пацієнтів продовжували залишатися в порушеному діапазоні функціонування згідно із SAS.

Отже, лікування дулоксетином виявилось ефективним, із задовільним профілем переносимості при дистимії в дорослих і дистимії з початком у пізньому віці, що характеризується відсутністю супутніх психічних захворювань і гіршою терапевтичною відповіддю. Був

отриманий позитивний результат як при короткочасному лікуванні, так и при тривалій терапії з більш вагомим впливом на загальні аспекти функціонування й соціальну адаптацію.

Було проведено 8-тижневе відкрите дослідження ефективності й переносимості 60–120 мг/день дулоксетину при *сезонному афективному розладі* [31], яке довело його дієвість за шкалою SIGH-SAD ($p < 0,001$), терапевтичною відповіддю (80,8 %) і ремісією (76,9 %). Також пацієнти продемонстрували помітне покращання показників вторинного результату соціального функціонування. Під час цього дослідження в частини пацієнтів були зареєстровані побічні ефекти, 47,3 % з яких були класифіковані як легкі (серцебиття, тремор, седация, втрата ваги), 38,2 % — як помірні (головний біль, безсоння, внутрішня напруга) і 14,5 % — як тяжкі (сухість у роті, гіпергідроз, запор).

Таблиця 1. Опубліковані дослідження щодо ефективності дулоксетину при інших афективних розладах [26]

Автори, рік видання	Дизайн дослідження	Тривалість, число пацієнтів, дозування	Основні результати щодо ефективності
Стійкий депресивний розлад (дистимія)			
Koran et al., 2007	Відкрите неконтрольоване	12 тижнів 24 пацієнти 60–120 мг/добу	Шкала IDS-C: терапевтична відповідь 83 %; ремісія 79 %
Kerner et al., 2014	Відкрите неконтрольоване	12 тижнів 30 пацієнтів 20–120 мг/добу	Шкала HDRS: терапевтична відповідь 53,3%; ремісія 33,3 %; добові дози понад 60 мг були пов'язані з більшим покращанням стану й добре переносились
Hellerstein et al., 2012	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	10 тижнів 65 пацієнтів 30–120 мг/добу	Шкала HDRS: терапевтична відповідь DUL vs. PI — 65,5 % vs. 25,0 % ($p = 0,003$); ремісія DUL vs. PI — 55,2 % vs. 14,3 % ($p = 0,002$)
Hellerstein et al., 2017	Відкрите обсерваційне	12 тижнів Пацієнти: 19 DUL 24 PI → DUL 30–120 мг/добу	Пацієнти на DUL: терапевтична відповідь 84 %, ремісія 63 %. Пацієнти спочатку на PI, потім на DUL: терапевтична відповідь 83 %, ремісія 62 %
Сезонний афективний розлад			
Pjirek et al., 2008	Відкрите неконтрольоване	8 тижнів 26 пацієнтів 60–120 мг/добу	Шкала SIGH-SAD: терапевтична відповідь 80,8 %; ремісія 76,9 %
Передменструальний дисфоричний розлад			
Mazza et al., 2008	Відкрите неконтрольоване	Два менструальних цикли 55 пацієнток 60 мг/добу	Шкала VAS-Mood: терапевтична відповідь 78 %
Ramos et al., 2009	Одинарне сліпе неконтрольоване	Три менструальні цикли 20 пацієнток 60 мг/добу	Шкала DRSP: терапевтична відповідь 65 %

Примітки: DUL — дулоксетин; PI — placebo; IDS-C — Inventory for Depressive Symptomatology (опитувальник для депресивної симптоматики); HDRS — Hamilton Depression Rating Scale (шкала оцінки депресії Гамільтона); SIGH-SAD — Structured Interview Guide for the Hamilton Rating Scale — SAD version (структуроване керівництво для інтерв'ю за шкалою рейтингу Гамільтона — версія SAD); VAS-Mood — Visual Analog Scale — Mood (візуальна аналогова шкала — настрої); DRSP — Daily Record of Severity of Problems (щоденний запис серйозності проблем).

Таблиця 2. Опубліковані дослідження ефективності дулоксетину при інших психічних розладах [26]

Автори, рік видання	Дизайн дослідження	Тривалість, число пацієнтів, дозування	Основні результати щодо ефективності
Обсесивно-компульсивний розлад			
Dougherty et al., 2015	Відкрите неконтрольоване	17 тижнів 20 пацієнтів 60–120 мг/добу	Шкала Y-BOCS: повні респондери 35 %; нон-респондери 45 %
Mowla et al., 2016	Рандомізоване подвійне сліпе з активним компаратором	8 тижнів 46 пацієнтів DUL 20–60 мг/добу S 50–200 мг/добу	Шкала Y-BOCS: терапевтична відповідь DUL 62,5 %; терапевтична відповідь S 62,5 %
Панічний розлад			
Simon et al., 2009	Відкрите неконтрольоване	8 тижнів 15 пацієнтів 30–120 мг/добу	Шкала PDSS: середнє (SD) початок vs. кінець терапії — 14,2 (4,2) vs. 9,13 (5,2) (P = 0,001)
Посттравматичний стресовий розлад			
Villarreal et al., 2010	Відкрите неконтрольоване	12 тижнів 20 пацієнтів 30–120 мг/добу	Шкала CAPS: терапевтична відповідь 45 %; ремісія 5 %
Розлади харчової поведінки			
Leombruni et al., 2009	Відкрите неконтрольоване	12 тижнів 45 пацієнтів 60–120 мг/добу	Шкала BES: середнє (SD) початок vs. кінець терапії — 28,8 (8,2) vs. 22,9 (11,0) (P = 0,001)
Guerdjikova et al., 2012	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	12 тижнів 40 пацієнтів 30–120 мг/добу	Частота днів обжерливості: ремісія DUL vs. PI — 56 % vs. 30 % (P = 0,09)
Шизофренія			
Micò et al., 2011	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження аугментації (клозапін)	16 тижнів 40 пацієнтів 60 мг/добу	Зміна шкали PANSS: загальний бал (SD) DUL vs. PI = -15,9 (14,9) vs. -0,8 (3,9) (P < 0,0001); субшкала негативних симптомів (SD) DUL vs. PI = -4,4 (3,1) vs. -0,7 (1,9) (P < 0,0001); субшкала загальних симптомів (SD) DUL vs. PI = -10,4 (11,7) vs. 0,3 (2,6) (P < 0,0001)
Nikbakhat et al., 2016	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження аугментації (рисперидон)	8 тижнів 64 пацієнти 60 мг/добу	Шкала PANSS: загальний бал (SD) DUL vs. PI = 24,6 (7,2) vs. 19,3 (3,4) (P = 0,001); субшкала негативних симптомів (SD) DUL vs. PI = 6,1 (2,0) vs. 4,1 (1,1) (P = 0,001); субшкала загальних симптомів (SD) DUL vs. PI = 9,9 (2,9) vs. 7,9 (1,2) (P = 0,001)
Передчасна еякуляція			
Athanasios et al., 2007	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	12 тижнів 20 пацієнтів 80 мг/добу	Шкала IELT: середній час (SD) DUL vs. PI = 129,34 (67,5) vs. 38,61 (16,9) (P < 0,001)
Ozcan et al., 2015	Рандомізоване подвійне сліпе з активним компаратором	4 тижні 80 пацієнтів DUL 40 мг/добу P 20 мг/добу	Шкала IELT: збільшення загального бала: DUL vs. P — 117 % vs. 126 % (P > 0,05)
Емоційно нестабільний (межовий) розлад особистості			
Bellino et al., 2010	Відкрите неконтрольоване	12 тижнів 18 пацієнтів 60 мг/добу	Шкала BPDSI: значне покращання загального балу (P = 0,001), «імпульсивність» (P = 0,028), «спалахи гніву» (P = 0,0005), «афективна нестабільність» (P = 0,001)

Примітки: DUL — дулоксетин; S — сертралін; P — пароксетин; PI — плацебо; Y-BOCS — Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (обсесивно-компульсивна шкала Єля — Брауна); PDSS — Panic Disorder Severity Scale (шкала тяжкості панічного розладу); CAPS — Clinician-Administered PTSD Scale (шкала ПТСР, що заповнюється лікарем); BES — Binge Eating Scale (шкала обжерливості); PANSS (T, P, N, GP): Positive and Negative Syndrome Scale (Total Score, Positive, Negative, and General Psychopathology Subscales) (шкала позитивного й негативного синдрому (загальний бал, субшкали позитивних, негативних симптомів і загальної психопатології); IELT — Intravaginal Ejaculation Latency Time (час затримки інтравагінальної еякуляції); BPDSI — Borderline Personality Disorder Severity Index (шкала тяжкості межового розладу особистості).

Два дослідження оцінювали ефективність і безпеку дулоксетину при *передменструальному дисфоричному розладі*. У відкритому дослідженні з фіксованою дозою (60 мг/добу), що тривало 2 менструальних цикли [32], терапевтична відповідь за ВАШ-настрій становила 78 % із супутнім покращанням симптомів тривоги й загального функціонування. У дослідженні тривалістю 3 менструальних цикли [33] частота відповіді на лікування становила 65 %; у пацієток також спостерігалось значне зменшення функціональних порушень, пов'язаних із передменструальними симптомами дратівливості, афективної лабільності, напруги, пригніченого настрою тощо. Поширеними та, як правило, тимчасовими побічними ефектами в першому циклі лікування були розлади шлунково-кишкового тракту й зниження апетиту, тоді як головний біль, зниження лібідо, безсоння й потовиділення зберігалися протягом усіх циклів лікування.

Застосування дулоксетину при інших психічних розладах

Ефективність дулоксетину в пацієнтів з іншими психічними розладами оцінювалась у 12 клінічних дослідженнях (табл. 2) [26].

Використання дулоксетину в лікуванні пацієнтів з *обсесивно-компульсивним розладом* було оцінено у двох дослідженнях. 17-тижневе відкрите дослідження Dougherty et al. [35] показало, що дулоксетин у діапазоні 60–120 мг/добу був ефективним для зменшення тяжкості симптомів ОКР, яку оцінювали за *обсесивно-компульсивною шкалою Єля — Брауна (Y-BOCS)* ($P < 0,001$) і *шкалою CGI* ($P < 0,001$). Повними респондерами виявилися 58,3 % пацієнтів, нон-респондерами — 25 %. У порівняльному РКД дулоксетину (діапазон доз 20–60 мг/добу; середня доза 44,4 мг/добу) із сертраліном (діапазон доз 50–200 мг/добу; середня доза 123,8 мг/добу) в пацієнтів із резистентними ОКР, які отримували СИЗС або флувоксамін, обидва препарати продемонстрували порівнянну дієвість у майже 2/3 респондерів [36].

Дулоксетин (30–120 мг/добу; середня доза 94 мг/добу) показав ефективність щодо *панічного розладу* зі значним покращанням тяжкості симптомів (усі первинні й вторинні показники $p < 0,01$), причому 1/2 пацієнтів не зазнавали повних панічних атак за останні 2 тижні, а 1/4 досягли повної ремісії [37]. *Посттравматичний стресовий розлад* (ПТСР) у військових ветеранів виявився більш невіддатливим до терапії дулоксетином (середня добова доза 81 мг/добу) із терапевтичною відповіддю 45 % і ремісією 5 % за шкалою CAPS [38]. Варто зауважити, що цьому розладу взагалі притаманний високий рівень нон-респондерів незалежно від терапевтичної стратегії, а лікування першої і другої лінії здебільшого діє шляхом зменшення вираженості симптомів ПТСР, а не досягнення ремісії та профілактики рецидивів.

У терапії *розладів харчової поведінки* з високою харчовою імпульсивністю гнучкі дози дулоксетину у відкритому дослідженні (60–120 мг/добу) [39] і РКД

(30–120 мг/добу) [40] обумовили значне зниження показників за шкалою обжерливості (BES), кількості нападів переїдання, маси тіла, індексу маси тіла й депресії за шкалою депресії Бека (BDI).

При *шизофренії* результати двох РКД [41, 42] зафіксували значний ефект дулоксетину як додаткового лікування щодо впливу на негативні й загальні психопатологічні симптоми. При додаванні дулоксетину 60 мг/добу до клозапіну в пацієнтів із неповною терапевтичною відповіддю на монотерапію клозапіном відмічалась позитивна динаміка за PANSS і BPRS щодо загальних психопатологічних і негативних, але не когнітивних симптомів [41]. В іншому РКД додавання дулоксетину 60 мг/добу до рисперидону (діапазон доз 4–6 мг/добу) також продемонструвало вірогідно позитивну динаміку за субшкалами загальної психопатології і негативних симптомів за PANSS [42]. Побічні ефекти не відрізнялися між групами дулоксетину та групами плацебо.

Два РКД оцінювали ефективність і безпеку дулоксетину при лікуванні *передчасної еякуляції* [43, 44]. У дослідженні Athanasios et al. [43] середній час затримки інтравагінальної еякуляції (IELT) значно збільшився в групі дулоксетину порівняно з плацебо ($129,34 \pm 67,58$ проти $38,61 \pm 16,99$; $p < 0,001$). Побічними ефектами були нудота й сухість у роті в трьох пацієнтів активної групи й надмірне потовиділення в одного пацієнта з групи плацебо; жоден пацієнт не вибув з кожної групи лікування через несприятливі явища. В іншому РКД з активним компаратором [44] дулоксетин і пароксетин були ефективними в збільшенні показника IELT (117 % у групі дулоксетину, $p < 0,001$, і 126 % у групі пароксетину, $p < 0,001$; статистичних відмінностей між двома групами щодо збільшення показника IELT не було виявлено). Обидва способи лікування також були ефективними в зменшенні середніх балів особистого стресу та міжособистісних труднощів, пов'язаних з еякуляцією ($p < 0,001$), і добре переносились (ніхто з пацієнтів не відмовився від дослідження).

При *емоційно нестабільному (межовому) розладі особистості* за даними дослідження Bellino et al. [45] дулоксетин у дозі 60 мг/день за 12 тижнів посприяв редукції кількох основних симптомів розладу, таких як спалахи гніву ($p = 0,0005$), афективна нестабільність ($p = 0,001$) та імпульсивність ($p = 0,028$), а також редукції тяжкості межового розладу особистості за шкалою BPDSI ($p = 0,001$). Вірогідна позитивна динаміка була також відмічена за декількома іншими шкалами: шкалою загального клінічного враження CGI-S ($p = 0,002$), короткою психіатричною оціночною шкалою BPRS ($p = 0,001$), шкалою депресії Гамільтона HAM-D ($p = 0,035$), шкалою оцінки функціонування SOFAS ($p = 0,0005$) та оцінкою соматизації за контрольним списком симптомів Хопкінса HSCL-90 SOM ($p = 0,0005$). Такі обнадійливі дані вказують на можливість використання дулоксетину щонайменше в підгрупі пацієнтів з межовим розладом особистості, які мають саме такі помітні клінічні симптоми.

Застосування дулоксетину при хронічному болі

Для фахівців з охорони психічного здоров'я важливо пам'ятати, що дулоксетин не тільки має офіційні показання і здебільшого є терапією першої лінії щодо діабетичного периферичного невропатичного болю, фіброміалгії, хронічного м'язово-скелетного болю відповідно до клінічних настанов, але й забезпечує вищий рівень прихильності до терапії депресії за рахунок редукції больового синдрому. Дулоксетин, який в основному призначають пацієнтам з афективними розладами із психічною/соматичною супутньою патологією і в поєднанні з іншими лікарськими засобами, виявляється добре переносимим, демонструючи обмежені показники побічних ефектів легкої інтенсивності [46].

На початку лікування пацієнта з хронічним невропатичним болем ми зазвичай визначаємо особливості його емоційного стану, призначаючи надалі дулоксетин при переважанні депресії і прегабалін — при переважанні тривоги. Утім, нас не завжди задовольняє інтенсивність знеболювання, тому виникає запитання: продовжувати монотерапію цими препаратами у високих дозах або застосувати їх комбінацію?

Відповідь на це запитання дає РКД COMBO-DN, у якому брали участь 804 пацієнти з діабетичним периферичним невропатичним болем [47]. Автори зазначили, що не було значущих відмінностей між комбінованою терапією (60 мг/добу дулоксетину + 300 мг/добу прегабаліну) і високою дозою монотерапії (120 мг/добу дулоксетину або 600 мг/добу прегабаліну) щодо середнього показника зміни болю за шкалою VPI-MSF (середня зміна: комбінація: $-2,35$; монотерапія високими дозами: $-2,16$; $p = 0,370$), однак послідовно сприятливою виявилася саме комбінована терапія.

Терапевтична відповідь становила 52,1 % для комбінованого лікування і 39,3 % для монотерапії високими дозами ($p = 0,068$). Щодо перших 8 тижнів терапії, не скоригованої для багаторазових порівнянь, було встановлено, що 60 мг/добу дулоксетину за ефективністю перевершує 300 мг/добу прегабаліну ($p < 0,001$). Як препарати, так і їх поєднання добре переносились. Було зауважено, що хоча комбінована терапія суттєво не перевершує монотерапію у високих дозах, вона є ефективною, безпечною і добре переноситься.

Продовженням дослідження COMBO-DN було проведення фенотипування невропатичного болю з метою визначення предикторів реакції на лікування при больовій діабетичній нейропатії за допомогою Невропатичного списку симптомів болю (NPSI) [48]. Виявилось, що в пацієнтів, які не реагували на початкові 60 мг/добу дулоксетину, додавання 300 мг/добу прегабаліну для комбінованого лікування було особливо ефективним щодо давлучого й ноцицептивного болю, тоді як максимізація дози дулоксетину до 120 мг/добу виявилася більш вигідною при парестезії/дизестезії. На відміну від цього додавання 60 мг/добу дулоксетину до 300 мг/до-

бу прегабаліну в разі відсутності відповіді на початкову терапію прегабаліном привело до більш значущої редукції больового синдрому порівняно з максимізацією дози прегабаліну до 600 мг/добу. Причому в пацієнтів із сильним болем ефект лікування показав тенденцію на користь монотерапії високими дозами, тоді як комбінована терапія виявилася більш корисною для пацієнтів з помірним і легким болем. Автори дійшли висновку, що сенсорне фенотипування може призвести до більш стратифікованого лікування та, можливо, до персоналізованої терапії болю.

Висновки

Терапія психічних розладів без коморбідності або розладів, коморбідних з іншою психічною або соматичною патологією, зокрема хронічним болем, є серйозним завданням для лікаря, орієнтованого на таргетний мультидисциплінарний персоналізований підхід до курації хворого. Психоосвіта, психотерапія, соціальна підтримка пацієнта разом із сучасною психофармакотерапією становлять мінімально необхідний комплекс втручань, здатний відновити психічне здоров'я або хоча б зупинити погіршення психосоматичного стану.

Доказова медицина, втілена в клінічні настанови й стандарти терапії, дозволяє визначити оптимальний обсяг втручань для кожного пацієнта. А подальший розвиток медичної науки надає нові можливості удосконалення терапевтичної тактики, як це доведено на прикладі антидепресанту класу ІЗЗСН дулоксетину, що є дієвим і схвалений для лікування ВДР, ГТР, діабетичного периферичного невропатичного болю, фіброміалгії і хронічного м'язово-скелетного болю. Причому вищий рівень прихильності пацієнтів до терапії дулоксетином психічних розладів, зокрема депресії, забезпечується за рахунок редукції соматичних хворобливих проявів, зокрема больового синдрому, і навпаки. У межах персоналізованої терапії хронічного болю дулоксетин може використовуватись у монотерапії високими дозами або в комбінації з прегабаліном залежно від фенотипу невропатичного болю.

Дулоксетин може бути ефективним засобом для лікування афективних розладів, панічного розладу, кількох кластерів симптомів межового розладу особистості й використовуватись як допоміжний препарат при шизофренії. Були виявлені помірні або суперечливі результати щодо ефективності дулоксетину при ОКР, ПТСР, розладах харчової поведінки та сексуальних розладах, що обумовлює проведення подальших досліджень у цих сферах.

У всіх оглянутих дослідженнях дулоксетин, як правило, мав добру переносимість; більшість побічних явищ, про які повідомлялося, відповідали відомому профілю безпеки дулоксетину, були дозозалежними, виникали переважно на початку терапії і здебільшого редукувались у межах 1–2 тижнів.

Отже, як видно на прикладі дулоксетину, обізнаність лікаря щодо фармакокінетичних, фармакодинамічних і клінічних якостей препарату, включно з його

психотропними і соматотропними ефектами, дозволяє призначити дієве лікування, уникнути поліфармації і забезпечити створення терапевтичного альянсу з пацієнтом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Sagner M., McNeil A., Puska P., Auffray C., Price N.D., Hood L., Lavie C.J., Han Z.G., Chen Z., Brahmachari S.K., McEwen B.S. *The P4 health spectrum — a predictive, preventive, personalized and participatory continuum for promoting healthspan. Progress in cardiovascular diseases.* 2017 Mar 1. 59(5). 506–21.
2. Чабан О., Хаустова О., Сак Л. Психосоматичний підхід до діагностики та терапії тривоги у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями. *Psychosomatic Medicine and General Practice.* 2020 May 21. 5(1). e0501229. URL: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/229>.
3. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 09/2020). URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
4. Хаустова О.О. Психосоматичні маски тривоги. *Український медичний часопис.* 2019. 4(1). 53–60.
5. Чабан О.С., Хаустова О.О., Мамчур А.Й., Ніколенко А.Є., Барна О.М. Сучасні реалії в наданні допомоги пацієнтам з депресією: підсумки першого року впровадження національного протоколу. *Ліки України.* 2016. 1–2. 197–8.
6. Хаустова Е.А. Современная стратегия диагностики и терапии депрессий. *Ліки України.* 2012. 9. 48–52.
7. Sansone R.A., Sansone L.A. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov. Clin. Neurosci.* 2014. 11. 37–42.
8. Farshchian N., Alavi A., Heydarheydari S., Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2018. 82. 787–93. DOI: 10.1007/s00280-018-3664-y.
9. Bedin A., Caldart Bedin R.A., Vieira J.E., Ashmawi H.A. Duloxetine as an analgesic reduces opioid consumption after spine surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Clin. J. Pain.* 2017. 33. 865–9. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000471.
10. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G., Shaw J.L., Thompson L., Nelson D.L. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol.* 2001 25. 871–80. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00298-6.
11. Vaishnavi S.N., Nemeroff C.B., Plott S.J., Rao S.G., Kranzler J., Owens M.J. Milnacipran: a comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding affinity. *Biol. Psychiatry.* 2004. 55. 320–2. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.07.006.
12. Deecher D.C., Beyer C.E., Johnston G., Bray J., Shah S., Abou-Gharbia M. et al. Desvenlafaxine succinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. 318. 657–65. DOI: 10.1124/jpet.106.103382.
13. Bruno A., Morabito P., Spina E., Muscatello M.R. The role of levomilnacipran in the management of major depressive disorder: a comprehensive review. *Curr. Neuropharmacol.* 2016. 14. 191–9. DOI: 10.2174/1570159X14666151117122458.
14. Karpa K.D., Cavanaugh J.E., Lakoski J.M. Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Rev.* 2002. 8. 361–76. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00234.x.
15. WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index. 2009. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/> 2009.
16. Hudson J.I., Wohlreich M.M., Kajdasz D.K., Mallinckrodt C.H., Watkin J.G., Martynov O.V. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol.* 2005. 20. 327–41.
17. Park Y.M., Lee B.H., Lee H.J., Kang S.G. Cholestatic jaundice induced by duloxetine in a patient with major depressive disorder. *Psychiatry Investig.* 2010. 7. 228–30.
18. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Chaimani A., Atkinson L.Z., Ogawa Y., Leucht S., Ruhe H.G., Turner E.H., Higgins J.P., Egger M. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus.* 2018 Oct. 16(4). 420–9.
19. Tomlinson A., Efthimiou O., Boaden K., New E., Mather S., Salanti G., Imai H., Ogawa Y., Tajika A., Kishimoto S., Kikuchi S. Side effect profile and comparative tolerability of 21 antidepressants in the acute treatment of major depression in adults: protocol for a network meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health.* 2019 May 1. 22(2). 61–6.
20. Cipriani A., Koesters M., Furukawa T.A., Nosè M., Purgato M., Omori I.M., Trespici C., Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2012. 10. CD006533. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006533.pub2>.
21. Del Casale A., Girardi P., Brugnoli R., Sani G., Di Pietro S., Brugnoli C., Caccia F., Angeletti G., Serata D., Rapinesi C., Tatarelli R. Duloxetine in the treatment of elderly people with major depressive disorder. *Rivista di psichiatria.* 2012 Nov 1. 47(6). 479–88.
22. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J., Möller H.J., WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care, WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International journal of psychiatry in clinical practice.* 2012 Jun 1. 16(2). 77–84.
23. Katzman M.A., Bleau P., Blier P., Chokka P., Kjernisted K., Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry.* 2014 Jul 1. 14(S1). S1
24. Zhang Y., Huang G., Yang S., Liang W., Zhang L., Wang C. Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: A meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Asia-Pacific Psychiatry.* 2016 Sep. 8(3). 215–25.
25. Li X., Zhu L., Zhou C., Liu J., Du H., Wang C. et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018. 13(3). e0194501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194501>.
26. Muscatello M., Zoccali R.A., Pandolfo G., Mangano P., Lorusso S., Cedro C., Battaglia F., Spina E., Bruno A. Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder. *Frontiers in psychiatry.* 2019. 10. 772. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00772>.

27. Koran L.M., Aboujaoude E.N., Gamel N.N. Duloxetine treatment of dysthymia and double depression: an open-label trial. *J. Clin. Psychiatry*. 2007. 68. 761-5. DOI: 10.4088/JCP.v68n0514.
28. Kerner N., D'Antonio K., Pelton G.H., Salcedo E., Ferrar J., Roose S.P. et al. An open treatment trial of duloxetine in elderly patients with dysthymic disorder. *SAGE Open Med*. 2014. 2. 1-6. DOI: 10.1177/2050312114533536.
29. Hellerstein D.J., Stewart J.W., McGrath P.J., Deliyannides D.A., Batchelder S.T., Black S.R. et al. A randomized controlled trial of duloxetine versus placebo in the treatment of nonmajor chronic depression. *J. Clin. Psychiatry*. 2012. 73. 984-91. DOI: 10.4088/JCP.11m07230.
30. Hellerstein D.J., Hunnicutt-Ferguson K., Stewart J.W., McGrath P.J., Keller S., Peterson B.S. et al. Do social functioning and symptoms improve with continuation antidepressant treatment of persistent depressive disorder? An observational study. *J. Affect. Disord*. 2017. 210. 258-64. DOI: 10.1016/j.jad.2016.12.026.
31. Pjrek E., Willeit M., Praschak-Rieder N., Konstantinidis A., Semlitsch H.V., Kasper S. et al. Treatment of seasonal affective disorder with duloxetine: an open-label study. *Pharmacopsychiatry*. 2008. 41. 100-5. DOI: 10.1055/s-2008-1058103.
32. Mazza M., Harnic D., Catalano V., Janiri L., Bria P. Duloxetine for premenstrual dysphoric disorder: a pilot study. *Expert Opin. Pharmacother*. 2008. 9. 517-21. DOI: 10.1517/14656566.9.4.517.
33. Ramos M.G., Hara C., Rocha F.L. Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2009. 12. 1081-8. DOI: 10.1017/S1461145709000066.
34. Acharya N., Rosen A.S., Polzer J.P., D'Souza D.N., Perahia D.G., Cavazzoni P.A. et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2006. 26. 587-94. DOI: 10.1097/01.jcp.0000246216.26400.db.
35. Dougherty D.D., Corse A.K., Chou T., Duffy A., Arulpragasam A.R., Deckersbach T. et al. Open-label study of duloxetine for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2015. 18. 1-4. DOI: 10.1093/ijnp/ppy062.
36. Mowla A., Boostani S., Dastgheib S.A. Duloxetine augmentation in resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2016. 36. 720-3. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000592.
37. Simon N.M., Kaufman R.E., Hoge E.A., Worthington J.J., Herlands N.N., Owens M.E. et al. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2009. 15. 19-23. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2008.00076.x.
38. Villarreal G., Cañive J.M., Calais L.A., Toney G., Smith A.K. Duloxetine in military posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacol. Bull*. 2010. 43. 26-34.
39. Leombruni P., Lavagnino L., Gastaldi F., Vasile A., Fassino S. Duloxetine in obese binge eater outpatients: preliminary results from a 12-week open trial. *Hum. Psychopharmacol*. 2009. 24. 483-8. DOI: 10.1002/hup.1040.
40. Guerdjikova A.I., McElroy S.L., Winstanley E.L., Nelson E.B., Mori N., McCoy J. et al. Duloxetine in the treatment of binge eating disorder with depressive disorders: a placebo-controlled trial. *Int. J. Eat. Disord*. 2012. 45. 281-9. DOI: 10.1002/eat.20946.
41. Micò U., Bruno A., Pandolfo G., Maria Romeo V., Malmalace D., D'Arrigo C. et al. Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2011. 26. 303-10. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32834bbc0d.
42. Nikbakhat M.-R., Arabzadeh S., Zeinoddini A., Khalili Z., Rezaei F., Mohammadinejad P. et al. Duloxetine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*. 2016. 49. 162-9. DOI: 10.1055/s-0042-101557.
43. Athanasios Z., Polyanthi P., George K. The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation. *Int. Urol. Nephrol*. 2007. 39. 115-8. DOI: 10.1007/s11255-006-6659-2.
44. Özcan L., Polat E.C., Otunctemur A., Ozbek E. Duloxetine, dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, versus paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment for premature ejaculation. *Int. Urol. Nephrol*. 2015. 47. 283-7. DOI: 10.1007/s11255-014-0905-9.
45. Bellino S., Paradiso E., Bozzatello P., Bogetto F. Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2010. 24. 333-9. DOI: 10.1177/0269881108095715.
46. Dell'osso B., Camuri G., Dobrea C., Buoli M., Serati M., Altamura A.C. Duloxetine in affective disorders: a naturalistic study on psychiatric and medical comorbidity, use in association and tolerability across different age groups. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. 2012. 8. 120-125. DOI: 10.2174/1745017901208010120.
47. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" — a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013. 154(12). 2616-2625. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.043.
48. Bouhassira D., Wilhelm S., Schacht A. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain*. 2014. 155(10). 2171-2179. DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.020.

UA-DULO-PUB-092020-002

Отримано/Received 20.01.2020

Рецензовано/Revised 11.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Хаустова Е.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Место дулоксетина в терапии психических расстройств

Резюме. Современная медицина, в том числе психиатрия, ориентирована на мультидисциплинарный персонализированный подход к курации больного. Терапия психических расстройств, особенно коморбидных с другой психической или соматической патологией, в частности хронической болью, требует таргетной терапии в соответствии с клиническими

особенностями пациента и стандартами доказательной медицины. Психообразование, психотерапия, психофармакотерапия и социальная поддержка являются минимально необходимым комплексом вмешательств при всех психических расстройствах. При определении оптимальной тактики психофармакотерапии стоит рассмотреть целесообразность

назначения антидепрессанта класса ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина, который доказал свою эффективность и одобрен для лечения большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, диабетической периферической невропатической боли, фибромиалгии и хронической мышечно-скелетной боли. Причем высокий уровень комплаентности пациентов при терапии дулоксетином психических расстройств, в частности депрессии, обеспечивается за счет редукции соматической патологии, в частности болевого синдрома, и наоборот. В рамках персонализированной терапии хронической боли дулоксетин может использоваться в качестве монотерапии высокими дозами или в комбинированной с прегабалином терапии в зависимости от фенотипа невропатической боли. Дулоксетин может быть эффективным средством для лечения аффективных расстройств, панического расстройства, нескольких кластеров симптомов пограничной личности и как вспомогательный препарат при шизофрении. Были обнаружены умеренные или противоречивые результа-

ты по эффективности дулоксетина при обсессивно-компульсивных расстройствах, посттравматических стрессовых расстройствах, расстройствах пищевого поведения и сексуальных расстройствах, что обуславливает проведение дальнейших исследований в этих сферах. Во всех проанализированных исследованиях дулоксетин, как правило, имел хорошую переносимость; большинство описанных побочных явлений соответствовали известному профилю безопасности дулоксетина, были дозозависимыми, проявлялись преимущественно в начале терапии и часто редуцировались в пределах 1–2 недель. Итак, как видно на примере дулоксетина, осведомленность врача в отношении фармакокинетических, фармакодинамических и клинических свойств препарата, включая его психотропные и соматотропные эффекты, позволяет назначить действенное лечение, избежать полифармации и обеспечить создание терапевтического альянса с пациентом.

Ключевые слова: психические расстройства; таргетная терапия; депрессия; тревога; хроническая боль; дулоксетин; эффективность; безопасность

O. O. Khaustova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Place of duloxetine in the treatment of mental disorders

Abstract. Modern medicine, including psychiatry, focuses on a multidisciplinary personalized approach to patient care. The treatment of mental disorders, especially comorbid with other mental or somatic pathology, in particular chronic pain, requires targeted therapy following the patient's clinical characteristics and evidence-based medicine standards. Psychoeducation, psychotherapy, psychopharmacotherapy, and social support are the minimum necessary interventions for all mental disorders. When determining the optimal psychopharmacotherapy, consideration should be given to prescribing duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant that is effective and approved for the treatment of major depressive disorder, generalized anxiety disorder, diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain. Moreover, a higher level of patients' adherence to duloxetine therapy for mental disorders, especially depression, is provided by reducing somatic symptoms, in particular chronic pain, and vice versa. As a part of personalized chronic pain therapy, duloxetine can be used in high-dose monotherapy or combination with pregabalin therapy,

depending on the phenotype of neuropathic pain. Duloxetine may be an effective treatment for affective disorders, panic disorder, multiple clusters of borderline personality symptoms, and as an adjunct in schizophrenia. Moderate or conflicting results have been found regarding the efficacy of duloxetine in obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, eating disorders, and sexual disorders, which leads to further researches in these areas. Duloxetine generally had good tolerability in all reviewed studies; most of the reported adverse events were consistent with the known safety profile of duloxetine, were dose-dependent and predominantly at the beginning of treatment, and were generally reduced within 1–2 weeks. Thus, as can be seen from the example of duloxetine, the physician's awareness of the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical properties of the drug, including its psychotropic and somatotropic effects, allows prescribing effective treatment, avoid polypharmacy and ensure a therapeutic alliance with the patient.

Keywords: mental disorders; targeted therapy; depression; anxiety; chronic pain; duloxetine, efficacy; safety

УДК 616.831-009.81:303.052

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209251

Лукашевич В.А., Пономарев В.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Беларусь

Классификация моторных нарушений после инфаркта мозга по признаку особенностей адаптивной кинематики

Резюме. Актуальность. Клиническая оценка инфаркта головного мозга, как правило, базируется на применении наиболее адаптированных классификаций TOAST и ASCOD. При этом их общий недостаток связан с их этиопатогенетической ориентацией, что резко ограничивает клиническую ценность данных классификаций для последующей медицинской реабилитации. В то же время международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья, с одной стороны, более применима в восстановительной медицине, а с другой — достаточно сложна в описании комплексной проблемы моторных нарушений при инфаркте головного мозга. **Целью** исследования являлась разработка классификации моторных нарушений при инфаркте головного мозга. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 42 пациента (25 мужчин и 17 женщин в возрасте $56,1 \pm 4,7$ года) в раннем восстановительном периоде после инфаркта головного мозга. В качестве группы сравнения были обследованы 27 здоровых добровольцев (16 мужчин и 11 женщин в возрасте $38,3 \pm 5,5$ года). Диагностика адаптивной кинематики проводилась с применением аппаратно-программного комплекса *Teslasuit*, включающего управляющую программу и «умный» костюм со встроенными инерциальными датчиками. В качестве стандартизированной программы диагностики использовалось поструральное тестирование, состоявшее из четырех поструральных тестов. Исследование включало 3 этапа. На первом этапе выполнялся скрининг для отбора в исследовательскую группу с применением клинических шкал: шкалы Ашворта, шкалы тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США, модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел, индекса мобильности Ривермид, 10-метрового теста ходьбы, устойчивости вертикальной позы и тяжести усталости. На втором этапе проводилась диагностика адаптивной кинематики с применением батареи специфических тестовых заданий и последующим анализом показателей средней угловой девиации основных кинематических элементов. В ходе третьего этапа выполнялся расчет общего процента ограничения подвижности (ОПОП) с выделением медианы, верхнего и нижнего квартилей, которые являлись маркерами коридора ОПОП. **Результаты.** Значение показателя положено в основу качественной диагностики адаптивной кинематики и новой классификации моторных нарушений при инфаркте головного мозга по степени тяжести: Ia степень — минимальные нарушения (ОПОП < 26 %); Ib степень — легкие (ОПОП — 26–38 %); IIa степень — умеренные (ОПОП — 39–51 %); IIb степень — значительные (ОПОП — 52–64 %); IIIa степень — выраженные (ОПОП — 65–77 %); IIIb степень — крайне выраженные (ОПОП > 77 и более).

Ключевые слова: инфаркт головного мозга; классификация моторных нарушений; адаптивная кинематика; патиобиомеханический фенотип; технология *Teslasuit*

Введение

Инфаркт головного мозга (ИГМ) занимает лидирующее положение среди заболеваний, приводящих к стойкой утрате трудоспособности [1–4], что формирует обоснованный интерес со стороны профессионалов в отношении поиска эффективных методик медицинской реабилитации (МР) [4–8]. Современные исследования базируются на двух наиболее адаптированных к клинической практике классификациях ИГМ: TOAST (Trail of Organisation in Acute Stroke Treatment) и ASCOD (A — atherosclerosis/атеросклероз, S — small vessel disease/микроангиопатия, C — cardiac pathology/сердечная патология, O — other cause/другая причина, D — dissection/диссекция артерий) [9–11]. Классификация TOAST направлена на выявление основных причин ИГМ, в то время как целью классификации ASCOD является выделение патогенетического фенотипа с градацией каждого фактора по степени потенциального участия в развитии ИГМ [10, 11]. При этом их общим недостатком является этиопатогенетическая ориентация, что резко ограничивает клиническую ценность классификаций для последующей МР [2–4, 7]. Международная классификация функционирования (МКФ), ограничения жизнедеятельности и здоровья, с одной стороны, более применима в восстановительной медицине, а с другой — достаточно сложна в описании комплексной проблемы моторных нарушений (МН) [4, 8, 12].

Гипотеза исследования: при ИГМ формируются специфические паттерны адаптивной кинематики (АК) с элементами компенсации двигательных ограничений и стабилизации избыточной подвижности, которые могут определять тяжесть МН.

Цель исследования: разработка количественной и качественной классификации МН ИГМ с гемипарезом в качестве ведущего клинического симптома.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.11 — «восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия» и проводилась на клинической базе УЗ «2-я городская клиническая больница г. Минска». Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Дизайн исследования — проспективное экспериментальное.

В исследовании приняли участие 42 пациента (25 мужчин и 17 женщин в возрасте $56,1 \pm 4,7$ года) в раннем восстановительном периоде после ИГМ (группа А). В качестве группы сравнения были обследованы 27 здоровых добровольцев (16 мужчин и 11 женщин в возрасте $38,3 \pm 5,5$ года) (группа Б). Каждым участником исследования было подписано письменное информированное согласие. Диагноз ИГМ устанавливали на основании критериев классификации TOAST, данных клинического и нейровизуализационного исследова-

ний. Критериями включения в исследование являлись: клинически подтвержденный атеротромботический или кардиоэмболический подтип ИГМ; возраст пациентов от 45 до 65 лет включительно; время от начала мозговой катастрофы не ранее 1 и не позже 3 месяцев; наличие гемипареза в качестве ведущего клинического синдрома; состояние средней степени тяжести, соответствующее 11–12 баллам по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS); состояние уровня жизнедеятельности, равное 3 баллам по модифицированной шкале Рэнкина (МШР); состояние уровня повседневной активности, равное 50–55 баллам индекса Бартел (ИБ); уровень мобильности (ИМР); двигательная функция нижних конечностей, равная 4–5 баллам 10-метрового теста ходьбы (10ТХ); устойчивость вертикальной позы (УВП), равная 2–3 баллам по шкале R. Babannon (1989); уровень усталости более 36 баллов по шкале тяжести усталости FSS; желание участвовать в исследовании. Критерии исключения из проводимого исследования: гемодинамический или лакунарный подтип ИГМ; когнитивные нарушения выраженной степени; состояние мышечного тонуса более 1 балла по модифицированной шкале спастичности Ашворт; деформирующий остеоартроз II–III степени одного или двух коленного и/или тазобедренного суставов.

Исследование состояло из 3 этапов. I этап — скрининг для отбора в исследовательскую группу с применением шкал Ашворта, NIHSS, МШР, ИБ, ИМР, 10ТХ, УВП и FSS. II этап — диагностика АК с применением батареи специфических тестовых заданий и последующим анализом показателей средней угловой девиации (СУД) основных кинематических элементов (ОКЭ): 1) лучезапястные суставы (ЛЗС); 2) локтевые суставы (ЛС); 3) плечевые суставы (ПС); 4) тазобедренные суставы (ТБС); 5) коленные суставы (КС); 6) голеностопные суставы (ГС); 7) поясничный регион (ПР). Для обозначения ОКЭ применяли числовые определители: 1 — интактная сторона, а 2 — сторона гемипареза. Показатели АК рассчитывали для каждой кинематической плоскости (КП): горизонтальной (ГП), сагиттальной (СП) и фронтальной (ФП). Полученные СУД использовались для описания биомеханической структуры (БМС) тестового задания и расчета процентного отношения показателей (ПОП). ПОП равно среднему арифметическому всех процентных отношений (ПО), рассчитанных для каждого значения СУД одного тестового задания ($ПОП = (ПО(ЛЗС1ФП) + ПО(ЛЗС1СП) + ПО(ЛЗС1ГП) + ПО(ЛЗС2ФП) + ПО(ЛЗС2СП) + ПО(ЛЗС2ГП) + ПО(ЛС1) + ПО(ЛС2) + ПО(ПС1ФП) + ПО(ПС1СП) + ПО(ПС1ГП) + ПО(ПС2ФП) + ПО(ПС2СП) + ПО(ПС2ГП) + ПО(ТБС1ФП) + ПО(ТБС1СП) + ПО(ТБС1ГП) + ПО(ТБС2ФП) + ПО(ТБС2СП) + ПО(ТБС2ГП) + ПО(КС1) + ПО(КС2) + ПО(ГС1) + ПО(ГС2) + ПО(ПРФП) + ПО(ПРСП) / 26)$). В свою очередь, ПО является разностью между 100 % и произведением отношения минималь-

ного значения показателя СУД, выбранного из двух групп (группы А и группы Б), к максимальному и 100 % (ПО = 100 – (СУД_{min}/СУД_{max} × 100)). АК включала компенсаторную двигательную кинематику (КДК) и биокинематическую стабилизацию (БКС). III этап — расчет ОПОП с выделением медианы (Me), верхнего (UQ) и нижнего квартилей (LQ) (ОПОП = Me [ПОП_{тест1}; ПОП_{тест2}; ПОП_{тест3}; ПОП_{тест4}]). Значения UQ и LQ являлись маркерами коридора ОПОП.

Диагностику АК проводили с применением аппаратно-программного комплекса Teslasuit (производство компании «ВРТЭК», Республика Беларусь), включающего управляющую программу и «умный» костюм со встроенными инерциальными датчиками. В качестве

стандартизации диагностики использовалось постуральное тестирование, при котором на испытуемого перед началом исследования надевался костюм Teslasuit, связанный по каналу Wi-Fi с виртуальной средой тестирования. Интегральная работа сенсоров костюма реконструировала полную скелетную модель тела, согласно которой рассчитывались показатели СУД ОКЭ. В качестве диагностических тестов были предложены тест 1 «Фронтальное перемещение» — наклоны туловища вправо и влево; тест 2 «Сагиттальное перемещение» — наклоны туловища вперед и назад; тест 3 «Аксиальное перемещение 1» — приседания и тест 4 «Аксиальное перемещение 2» — повороты туловища. При выполнении испытуемый визуализировал свои

Таблица 1. СУД при выполнении теста 1 «Фронтальная стабильность» и теста 2 «Сагиттальная стабильность»

ОКЭ	КП	Тест 1				Тест 2			
		Группа А	Группа Б	ПОП	р	Группа А	Группа Б	ПОП	р
ЛЗС 1	СП	8,4 [15,5/5,9]	2,9 [5,0/2,0]	65,5	0,001	4,3 [6,1/2,9]	3,2 [5,1/2,4]	25,6	0,055
	ФП	10,1 [11,2/7,6]	5,5 [8,9/3,7]	45,5	0,042	5,8 [6,1/3,3]	6,6 [7,8/4,6]	12,1	0,033
	ГП	2,5 [3,7/2,5]	2,2 [4,0/1,9]	12,0	0,887	3,4 [5,6/2,3]	9,1 [13,1/7,3]	62,6	0,002
ЛЗС 2	СП	1,1 [2,6/1,7]	3,1 [5,1/2,0]	64,5	0,001	1,1 [2,3/1,4]	3,1 [4,1/2,6]	64,5	0,001
	ФП	1,1 [2,4/1,0]	5,4 [10,0/5,3]	79,6		1,1 [2,5/1,8]	7,2 [9,3/5,3]	84,7	
	ГП	1,1 [2,9/2,0]	3,5 [4,0/3,7]	68,6		1,1 [2,3/1,2]	4,2 [5,4/2,8]	73,8	
ЛС 1	СП	15,8 [20,4/13,1]	4,8 [7,4/2,5]	69,6	0,001	10,5 [12,8/9,1]	7,9 [13,3/6,1]	24,8	0,045
ЛС 2	СП	1,1 [3,0/1,6]	5,6 [6,5/5,7]	80,4	0,002	1,1 [2,7/1,6]	8,1 [13,9/5,5]	86,4	0,002
ПС 1	СП	10,5 [16,7/5,2]	4,2 [7,5/3,5]	60,0	0,011	6,3 [11,5/3,0]	5,8 [7,9/5,9]	7,9	0,237
	ФП	12,2 [21,4/9,3]	4,5 [6,7/4,4]	63,1	0,002	15,9 [17,3/9,0]	5,4 [7,2/3,1]	66,0	0,002
	ГП	4,5 [8,1/3,0]	5,5 [10,1/4,6]	42,1	0,066	8,1 [10,6/4,4]	5,4 [8,8/3,0]	33,3	0,089
ПС 2	СП	1,1 [2,1/1,5]	5,2 [7,7/4,5]	78,8	0,001	1,1 [2,9/1,5]	5,2 [8,4/5,6]	78,8	0,001
	ФП	1,1 [2,0/1,7]	4,5 [8,7/3,8]	75,6		1,1 [2,4/1,6]	6,1 [10,8/4,3]	82,0	
	ГП	1,1 [2,2/1,4]	6,0 [7,4/6,7]	81,7		1,1 [2,7/1,9]	5,9 [7,2/4,0]	81,4	
ТБС 1	СП	15,8 [28,7/15,3]	8,1 [9,7/8,5]	48,7	0,003	15,9 [20,4/10,8]	12,2 [17,9/9,5]	23,3	0,066
	ФП	8,5 [12,8/6,4]	17,6 [30,6/7,9]	51,7	0,001	5,9 [7,4/4,3]	9,5 [16,5/8,8]	37,9	0,044
	ГП	4,9 [6,9/3,3]	6,5 [10,5/4,2]	24,6	0,049	6,2 [10,0/6,5]	4,5 [8,1/3,1]	27,4	0,033
ТБС 2	СП	2,1 [3,7/2,5]	8,5 [12,9/5,8]	75,3	0,005	2,1 [3,0/2,7]	14,1 [16,4/6,1]	85,1	0,005
	ФП	4,5 [7,1/4,8]	19,6 [35,9/15,0]	77,0	0,002	4,5 [8,1/3,8]	8,1 [9,4/4,3]	55,4	0,042
	ГП	2,1 [3,6/1,3]	6,1 [7,3/5,1]	65,6	0,005	2,1 [3,6/1,6]	5,2 [7,6/5,4]	59,6	0,005
КС 1	СП	23,5 [29,2/15,0]	5,6 [8,5/3,0]	76,2	0,001	19,1 [24,0/9,2]	5,1 [8,6/3,7]	73,3	0,001
КС 2	СП	4,8 [7,0/4,3]	4,9 [5,4/4,8]	2,0	0,825	4,8 [8,9/4,0]	6,0 [8,9/3,9]	20,0	0,825
ГС 1	СП	11,5 [14,3/11,5]	8,8 [9,6/6,7]	23,5	0,012	3,5 [5,0/2,5]	12,3 [21,4/10,0]	71,5	0,015
ГС 2	СП	4,2 [6,1/2,1]	9,5 [17,9/9,3]	55,8	0,032	4,2 [5,0/2,0]	9,5 [14,7/4,7]	55,8	0,032
ПР	СП	8,5 [12,2/7,6]	11,3 [18,7/7,7]	24,8	0,041	8,9 [9,0/4,7]	32,9 [45,7/21,6]	72,9	0,003
	ФП	15,6 [26,7/13,3]	56,5 [68,4/31,5]	72,4	0	12,1 [18,3/8,7]	9,7 [16,0/4,7]	19,8	0,033

Примечания (здесь и в табл. 2): ГП — горизонтальная плоскость; ГС — голеностопные суставы; КП — кинематические плоскости; КС — коленные суставы; ЛЗС — лучезапястные суставы; ЛС — локтевые суставы; ОКЭ — основные кинематические элементы; определитель 1 — интактная сторона; определитель 2 — сторона гемипареза; ПОП — процентное отношение показателей; ПР — поясничный регион; ПС — плечевые суставы; СП — сагиттальная плоскость; ТБС — тазобедренные суставы; ФП — фронтальная плоскость.

действия на экране монитора (принцип биологической обратной связи). Все тестовые задания проводились с внешней поддержкой. Время для каждого задания — 30 с.

Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета Statistics 12.6 (разработчик — Dell, США). После оценки распределения полученных данных методом Шапиро — Уилка для данных, соответствующих нормальному распределению, применяли параметрические методы анализа, для данных, не соответствующих нормальности, — непараметрические статистические методы. За критерий достоверности принималось значение $p \leq 0,05$. Параметрические данные представляли в виде среднего арифметического со стандартным отклонением, непараметрические — в виде Me, UQ и LQ. Обработка массивов данных, получаемых от инерциальных датчиков, с последующей реконструкцией скелетной модели тела и расчетом значений СУД для каждого ОКЭ выполнялась с использованием компьютерной программы Python (разработчик — Python Software Foundation, США).

Результаты

Этап I. Результаты тестирования лиц группы А с применением клинических шкал представлены в табл. 3. Для проверки репрезентативности лица группы А методом случайных чисел были рандомизированы в две подгруппы: 1) подгруппа А1 — 24 пациента; 2) подгруппа А2 — 18 пациентов. Полученные результаты (табл. 3) статистически не различались, что подтверждает однородность выборки.

Этап II. Результаты тестирования лиц групп А и Б с применением тестов 1 и 2 представлены в табл. 1.

ПОП для теста 1 = 64,5 [75,5/46,3] %, для теста 2 — 62,6 [73,7/26,0] %. БМС теста «Фронтальная стабильность» обусловлена максимальным включением в кинематику двусторонней девиации ТБС и ПР во ФП, теста «Сагиттальная стабильность» — девиаций ТБС, ГС и ПР в СП.

Результаты тестирования исследуемых групп с применением тестов 3 и 4 представлены в табл. 2.

Таблица 2. СУД при выполнении теста 3 «Аксиальная стабильность 1» и теста 4 «Аксиальная стабильность 2»

ОКЭ	КП	Тест 3				Тест 4			
		Группа А	Группа Б	ПОП	р	Группа А	Группа Б	ПОП	р
ЛЗС 1	СП	3,3 [6,9/2,2]	4,4 [7,8/3,7]	25,0	0,065	3,5 [6,5/3,5]	4,1 [7,8/2,5]	14,6	0,556
	ФП	3,9 [6,5/3,5]	6,7 [10,0/5,0]	41,8	0,032	5,5 [8,6/4,6]	5,3 [8,2/3,9]	3,6	0,191
	ГП	4,2 [6,1/4,0]	10,3 [13,1/5,2]	59,2	0,012	15,2 [21,3/10,0]	6,6 [7,6/3,7]	56,6	0,005
ЛЗС 2	СП	1,1 [2,5/1,3]	4,9 [5,0/5,0]	77,6	0,001	1,1 [2,0/1,8]	3,2 [5,8/3,3]	65,6	0,001
	ФП	1,1 [2,0/2,0]	8,1 [12,5/5,3]	86,4		1,1 [3,0/1,8]	4,5 [7,9/2,9]	75,6	
	ГП	1,1 [2,5/1,1]	9,6 [10,7/8,8]	88,5		1,1 [2,1/1,4]	5,2 [8,0/3,5]	78,8	
ЛС 1	СП	10,4 [19,9/5,9]	12,4 [21,0/12,2]	16,1	0,054	12,5 [13,1/10,2]	6,6 [10,2/5,0]	47,2	0,008
ЛС 2	СП	1,1 [2,4/2,0]	14,4 [26,8/14,9]	92,4	0,002	1,1 [2,2/1,7]	7,1 [9,2/4,4]	84,5	0,002
ПС 1	СП	6,8 [12,4/3,6]	5,1 [8,6/5,8]	25,0	0,063	17,7 [20,2/7,7]	8,5 [10,6/7,8]	52,0	0,016
	ФП	5,8 [9,6/5,4]	6,1 [7,6/3,1]	4,9	0,115	6,6 [9,8/5,9]	12,2 [15,6/12,6]	45,9	0,032
	ГП	5,9 [9,6/3,3]	4,8 [7,1/4,2]	18,6	0,225	12,2 [19,7/10,0]	6,2 [7,0/5,1]	49,2	0,012
ПС 2	СП	1,1 [2,1/1,8]	6,6 [9,5/5,5]	83,3	0,001	1,1 [2,9/1,3]	6,6 [7,6/3,8]	83,3	0,001
	ФП	1,1 [2,1/1,2]	6,5 [8,9/4,1]	83,1		1,1 [2,6/1,1]	15,9 [16,3/11,0]	93,1	
	ГП	1,1 [2,2/1,9]	5,5 [6,4/5,4]	80,0		1,1 [2,2/1,1]	7,5 [9,6/4,1]	85,3	
ТБС 1	СП	16,1 [18,3/6,8]	35,6 [63,8/25,2]	54,8	0,001	14,9 [16,5/10,7]	6,7 [10,6/6,3]	55,0	0,038
	ФП	5,1 [8,7/5,0]	4,3 [6,0/2,1]	15,7	0,455	6,8 [7,2/4,3]	16,6 [27,2/11,6]	59,0	0,025
	ГП	13,3 [21,1/6,6]	8,4 [12,7/4,9]	36,8	0,002	10,9 [11,3/6,6]	48,5 [76,2/22,9]	77,5	0,001
ТБС 2	СП	10,2 [11,5/7,9]	39,7 [62,2/18,8]	74,3	0,045	8,2 [13,8/5,8]	9,3 [17,2/6,5]	11,8	0,331
	ФП	10,5 [12,9/9,1]	6,5 [12,3/5,1]	38,1	0,025	6,5 [7,5/3,0]	6,5 [8,5/3,6]	0,0	0,575
	ГП	6,7 [7,3/6,6]	5,2 [7,2/3,9]	22,4	0,065	6,7 [8,9/4,2]	40,2 [62,0/32,8]	83,3	0,001
КС 1	СП	10,5 [14,5/10,7]	32,1 [50,7/25,6]	67,3	0,001	9,8 [11,0/7,8]	8,2 [13,8/5,7]	16,3	0,622
КС 2	СП	4,8 [5,5/3,3]	36,0 [47,1/34,4]	86,7	0,005	4,8 [5,9/2,0]	9,0 [15,8/8,5]	46,7	0,044
ГС 1	СП	5,2 [9,8/5,8]	15,5 [28,7/11,8]	66,5	0,012	5,2 [7,5/4,4]	6,1 [7,4/3,7]	14,8	0,556
ГС 2	СП	4,2 [6,6/2,8]	14,5 [17,1/6,6]	71,0	0,012	4,2 [7,7/4,4]	7,4 [8,8/3,9]	43,2	0,062
ПР	СП	6,9 [10,3/5,5]	9,5 [12,3/9,6]	27,4	0,041	8,1 [12,1/6,9]	8,4 [14,6/5,5]	3,6	0,322
	ФП	15,6 [22,7/9,0]	8,5 [11,3/5,9]	45,5	0,028	22,3 [40,4/20,0]	10,2 [15,4/6,1]	54,3	0,033

ПОП для теста 3 = 59,2 [79,4/25,6] %, для теста 4 — 52,0 [77,0/23,1] %. БМС теста «Аксиальная стабильность 1» связана с максимальным включением в кинематику КС, ТБС в СП и сгибаний ЛС, теста 4 — девиаций ТБС в ГП и ПС во ФП.

Полученные данные указывают на статистически значимые различия между группами за исключением: 1) осевых вращений интактных ЛЗС и ПС, сгибательно-разгибательных движений в заинтересованных КС при выполнении теста 1; 2) сгибательно-разгибательной кинематики ЛЗС, ПС и ТБС, а также ротаций ПС с интактной стороны при выполнении теста 2; 3) сгибательно-разгибательной кинематики ЛЗС, ЛС, ПС с интактной стороны и КС с заинтересованной стороны, а также приведений и отведений ПЛ и ТБС и ротаций ПС при выполнении теста 3; 4) сгибательно-разгибательных девиаций, приведений и отведений ЛЗС, девиаций КС, ГС и сгибательно-разгибательных девиаций ПР с интактной стороны, а также приведений и отведений ТБС и девиаций ГС со стороны пареза при выполнении теста 4.

Этап III. ОПОП = 59,1 [76,4/26,9] %. С целью распределения группы А по подгруппам (со схожими признаками нарушения АК) были взяты UQ и LQ — 77 и 26 % соответственно (коридор равен 2 квартилям). Далее группа А с равными интервалами ОПОП была разделена на четыре подгруппы: 1) подгруппа 1 (ОПОП — 26–38 %, n = 8); 2) подгруппа 2 (ОПОП — 39–51 %, n = 10); 3) подгруппа 3 (ОПОП — 52–64 %, n = 16); 4) подгруппа 4 (ОПОП — 65–77 %, n = 6). 2 человека были исключены из исследования ввиду несоответствия ОПОП ни одной из подгрупп. Данные клинических шкал для группы А и ее подгрупп представлены в табл. 3.

При анализе данных статистических различий между подгруппами не выявлено. Также не было установлено наличия каких-либо корреляционных связей с ОПОП.

Обсуждение

При анализе литературных источников [1, 3, 7, 8, 13–19] мы не обнаружили исследований с интегральным анализом патологической биомеханики, ввиду чего

нами была разработана собственная диагностическая методика пострурального тестирования. В рамках предложенной концепции выполнялась стандартизированная оценка МН по отдельным фазам типичных отклонений тела: латеральных наклонов вокруг сагиттальной оси (тест 1), вентральных и дорсальных наклонов вокруг фронтальной оси (тест 2), перемещений вдоль (тест 3) и вокруг (тест 4) вертикальной оси с последующим кинематическим анализом виртуальной скелетной модели, реконструированной из инерциальных датчиков. Использование инерциальных сенсоров не является новацией [3, 4, 20–22], и в нашей работе сделан акцент не столько на математической обработке данных кватернионов, сколько на вычислении интегрального параметра оценки АК — ОПОП СУД ОКЭ ЛС. В ходе исследования и анализа специфичности АК были выделены следующие патобиомеханические фенотипы (ПБФ) ИГМ: ПБФ I (ОПОП — 26–38 %), ПБФ II (ОПОП — 39–51 %), ПБФ III (ОПОП — 52–64 %) и ПБФ IV (ОПОП — 65–77 %). Также логичным выводом является выделение ПБФ, находящихся вне зоны обозначенных коридоров ОПОП: ПБФ 0 (ОПОП < 26 %) и ПБФ V (ОПОП > 77 %).

Сформулированная градация ПБФ по количественному значению ОПОП может быть трансформирована в качественную классификацию МН при ИГМ: Ia степень — минимальные нарушения (критерий оценки — ОПОП < 26 %); Ib степень — легкие нарушения (ОПОП — 26–38 %); IIa степень — умеренные нарушения (ОПОП — 39–51 %); IIb степень — значительные нарушения (ОПОП — 52–64 %); IIIa степень — выраженные нарушения (ОПОП — 65–77 %); IIIb степень — тяжелые нарушения (ОПОП > 77 %). Полученные данные по своей структуре напоминают шкалу МКФ, в которой нарушения имеют относительные показатели: 0–4 % — ничтожные или отсутствуют; 5–24 % — незначительные, слабые; 25–49 % — средние; 50–95 % — высокие, интенсивные; 96–100 % — полные [4, 12, 23]. Согласно рекомендациям ВОЗ [23], эффективное использование МКФ требует дополнительных методов определения количественных значений относительных показателей и является основополагающим в постановке реабилитационного диаг-

Таблица 3. Результаты тестирования лиц группы А и ее подгрупп с применением клинических шкал (в баллах)

	МШР	ИБ	ИМР	10ТХ	УВП	FSS
Группа А (n = 42)	3 ± 0	51,9 ± 2,4	30,3 ± 1,1	4,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5	29,3 ± 4,1
Подгруппа А1 (n = 24)	3 ± 0	52,0 ± 2,5	30,2 ± 1,2	4,3 ± 0,5	2,6 ± 0,5	30,1 ± 4,5
Подгруппа А2 (n = 12)	3 ± 0	52,7 ± 2,6	30,2 ± 1,2	4,6 ± 0,5	2,5 ± 0,5	28,9 ± 4,7
Подгруппа 1 (n = 8)	3 ± 0	52,5 ± 2,7	31,1 ± 1,2	4,75 ± 0,50	2,6 ± 0,5	29,5 ± 4,5
Подгруппа 2 (n = 10)	3 ± 0	51,8 ± 2,5	30,5 ± 1,2	4,5 ± 0,5	2,6 ± 0,5	29,6 ± 4,5
Подгруппа 3 (n = 16)	3 ± 0	51,6 ± 2,5	30,1 ± 0,8	4,4 ± 0,5	2,5 ± 0,5	29,6 ± 4,5
Подгруппа 4 (n = 6)	3 ± 0	51,4 ± 2,4	30,0 ± 0,8	4,3 ± 0,5	2,4 ± 0,5	29,6 ± 4,5

Примечания: МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ИБ — индекс Бартел; ИМР — индекс мобильности Ривермид; 10ТХ — 10-метровый тест ходьбы; УВП — устойчивость вертикальной позы; FSS — уровень усталости.

ноза [8]. Предложенная методика позволяет ликвидировать данный пробел. Вместе с тем новая модель пострурального тестирования может косвенно указывать на нарушение различных функций организма, принимающих участие в АК: 1) функцию ориентированности (b114) коррелируют тесты 1 и 2; 2) функции зрения (b210), функцию произвольной двигательной реакции (b755) и контроль произвольных двигательных функций (b760) определяют тесты 1–4; 3) состояние вестибулярных функций (b235) косвенно демонстрируют тесты 1, 2 и 4; 4) состояние проприоцептивной функции (b260) отражают тесты 1 и 3; 5) функцию подвижности суставов нижних конечностей (b710) — тесты 1 и 3.

По мнению авторов, особенностями пострурального тестирования считаются: 1) комплексный подход, согласно которому каждое тестовое задание оценивает специфическую кинематику ЛС в определенной КП; 2) индуктивный подход, связанный с определением нарушений АК по параметрам СУД; и 3) дедуктивный подход, обусловленный возможностью оценки нарушений структур организма (структуры туловища (s740), структуры таза (s760) и структуры нижних конечностей (s750)) по ОПОП (принимая во внимание коэффициент участия каждой структуры в выполнении конкретного теста).

Таким образом, полученные данные полностью подтверждают начальную гипотезу исследования, связанную с тем, что при ИГМ запускается персонализированная программа АК в виде феномена КДК (связан с увеличением СУД в первую очередь ТБС с интактной стороны: в СП — при наклонах в ФП и вращениях вокруг вертикальной оси; в ГП — при наклонах в СП и перемещениях вдоль вертикальной оси) и феномена БКС (связан с ограничением СУД первоначально ТБС с интактной стороны: в ФП и ГП — при наклонах в ФП и поворотах вокруг вертикальной оси; в ФП и СП — при наклонах в СП). Количественный анализ АК позволяет выделить 6 типов ПБФ МН. Качественный анализ определяет степень тяжести МН. Целесообразность клинического применения предложенной классификации обусловлена тем, что при схожей клинической картине ИГМ в однородной клинической группе выделяются различимые между собой ПБФ.

Выводы

В результате проведенного исследования были разработаны принципы количественной оценки адаптивной кинематики по интегральному параметру общего процентного отношения показателей средней угловой девиации основных кинематических элементов локоторной системы при поструральном тестировании. Полученные результаты легли в основу новой классификации моторных нарушений при ИГМ (с гемипарезом в качестве ведущего клинического синдрома) по степени тяжести: Ia степень — минимальные нарушения (ОПОП < 26 %); Ib степень — легкие нарушения (ОПОП — 26–38 %); IIa степень — умеренные нарушения (ОПОП — 39–51 %); IIb степень — значительные

нарушения (ОПОП — 52–64 %); IIIa степень — выраженные нарушения (ОПОП — 65–77 %); IIIb степень — тяжелые нарушения (ОПОП > 77 %).

Разработанная классификация может использоваться в медицинской реабилитации постинсультных пациентов для: 1) определения количественных значений нарушений нейромышечных скелетных и связанных с движением функций (согласно требованиям международной классификации функционирования); 2) персонализированного подбора программы двигательной тренировки, а именно — для градации тренировочных программ по уровню сложности в зависимости от выделенного патофизиомеханического фенотипа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.11 — «восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия», без привлечения финансирования.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Сергею Хурсу и Владиславу Мишкевичу за оказание технической поддержки и обработку массивов данных в программе Python.

Вклад авторов в подготовку статьи: Лукашевич В.А. — гипотеза, концепция, сбор и анализ материалов, написание чернового варианта статьи; Пономарев В.А. — дизайн исследования, обработка материалов, формулирование выводов, правка текста.

Список литературы

1. Katan M., Luft A. *Global Burden of Stroke. Semin. Neurol.* 2018. Vol. 38. № 2. P. 208–211. DOI: 10.1055/s-0038-1649503.
2. Stinear C.M. *Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. Lancet Neurol.* 2017. Vol. 16. № 10. P. 826–836. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30283-1.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. [et al.]. *Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation.* 2013. Vol. 127. P. 6–245. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
4. Garcia-Rudolph A., Laxe S., Sauri J., Opisso E., Tormos J.M., Bernabeu M. *Evidence of chronic stroke rehabilitation interventions in activities and participation outcomes: systematic review of meta-analyses of randomized controlled trials. Eur. J. of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2019. Vol. 55. № 6. P. 695–709. DOI: 10.23736/S1973-9087.19.05814-3.
5. Ravi D.K., Gwerder M., König Ignasiak N. [et al.]. *Revealing the optimal thresholds for movement performance: A systematic review and meta-analysis to benchmark pathological walking behaviour. Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. Vol. 108. P. 24–33. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.008.
6. Tashiro S., Mizuno K., Kawakami M. [et al.]. *Neuromuscular electrical stimulation-enhanced rehabilitation is associated with not only motor but also somatosensory cortical plasticity in chronic stroke*

patients: an interventional study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2019. Vol. 10. P. 1-13. DOI: 10.1177/2040622319889259.

7. Saad M.B., Vishal S.V. Stroke rehabilitation: A call to action in Saudi Arabia. *Neurosciences*. 2016. Vol. 21. № 4. P. 297-305. DOI: 10.17712/nsj.2017.3.20170010.

8. Сокрут В.Н., Сокрут О.П., Сняченко О.В. «Вегетативный паспорт» и реабилитационный диагноз в артрологической практике. 2016. № 1(21). С. 45-50.

9. Wolf M.E., Sauer T., Alonso A., Hennerici M.G. Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. *J. Neurol.* 2012. Vol. 259. P. 1284-1289. DOI: 10.1007/s00415-011-6325-1.

10. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., Donnan G.A., Hennerici M.G. A new approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009. Vol. 27. P. 502-508. DOI: 10.1159/000352050.

11. Wolf M.E., Sauer T., Hennerici M.G., Chatzikonstantinou A. Characterization of patients with recurrent ischemic stroke using the ASCO classification. *Eur. J. Neurol.* 2013. Vol. 20. P. 812-817. DOI: 10.1111/ene.12068.

12. Голик В.А., Мороз Е.Н., Погорелова С.А. Использование международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в экспертной практике. *Международный неврологический журнал*. 2011. № 5(43). С. 136-142.

13. Kyeong S., Kim S.M., Jung S., Kim D.H. Gait pattern analysis and clinical subgroup identification: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99. № 15. e19555. DOI: 10.1097/MD.00000000000019555.

14. Mina P., Myoung-Hwan Ko., Sang-Wook O. [et al.]. Effects of virtual reality-based planar motion exercises on upper extremity function, range of motion, and health-related quality of life: a multicenter, single-blinded, randomized, controlled pilot study. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. Vol. 16. Article 122. DOI: 10.1186/s12984-019-0595-8.

15. König N., Singh N.B., Baumann C.R., Taylor W.R. Can Gait Signatures Provide Quantitative Measures for Aiding Clinical Decision-Making? A Systematic Meta-Analysis of Gait Variability Behavior in Patients with Parkinson's Disease. *Front. Hum. Neurosci.* 2016. Vol. 10. P. 308-319. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00319.

16. Muro-de-la-Herran A., Garcia-Zapirain B., Mendez-Zorrilla A. Gait analysis methods: an overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. *Sensors (Basel)*. 2014. Vol. 14. № 2. P. 3362-3394. DOI: 10.3390/s140203362.

17. De Vroey H., Staes F., Weygers I. [et al.]. The implementation of inertial sensors for the assessment of temporal parameters of gait in the knee arthroplasty population. *Clin. Biomech.* 2018. Vol. 54. P. 22-27. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2018.03.002.

18. Robles-García V., Corral-Bergantiños Y., Espinosa N. [et al.]. Spatiotemporal Gait Patterns During Overt and Covert Evaluation in Patients With Parkinson's Disease and Healthy Subjects: Is There a Hawthorne Effect? *J. Appl. Biomech.* 2015. Vol. 3. P. 189-94. DOI: 10.1123/jab.2013-0319.

19. Li K.Y., Lin K.C., Chen C.K., Liing R.J., Wu C.Y., Chang W.Y. Concurrent and Predictive Validity of Arm Kinematics with and without a Trunk Restraint During a Reaching Task in Individuals with Stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015. Vol. 96. P. 1666-1675. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.04.013.

20. De Vroey H., Claeys K., Vereecke E. [et al.]. Correlation between an inertial and camera-based system for the assessment of temporal parameters of gait in the knee arthroplasty population. *Gait Posture*. 2017. Vol. 57. P. 280-281. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.06.417.

21. Yu G., Jang Y.J., Kim J., Kim J.H., Kim H.Y., Kim K., Panday S.B. Potential of IMU Sensors in Performance Analysis of Professional Alpine Skiers. *Sensors (Basel)*. 2016. Vol. 16. № 4. P. 432-463. DOI: 10.3390/s16040463.

22. Boutayayou M., Schwartz C., Stamatakis J. [et al.]. Development and validation of an accelerometer-based method for quantifying gait events. *Med. Eng. Phys.* 2015. Vol. 37. P. 226-232. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.01.001

23. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ, 2001. 342 с.

Получено/Received 05.02.2020

Рецензировано/Revised 20.02.2020

Принято в печать/Accepted 27.02.2020 ■

Лукашевич В.А., Пономарьев В.В.

ДЗО «Білоруська медична академія післядипломної освіти», м. Мінськ, Білорусь

Класифікація моторних порушень після інфаркту мозку за ознакою особливостей адаптивної кінематики

Резюме. Актуальність. Клінічна оцінка інфаркту головного мозку зазвичай базується на застосуванні найбільш адаптованих класифікацій TOAST і ASCOD. При цьому їх загальний недолік пов'язаний з їх етіопатогенетичною орієнтацією, що різко обмежує клінічну цінність даних класифікацій для подальшої медичної реабілітації. Водночас міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я, з одного боку, більш застосована в відновній медицині, а з іншого — досить складна в опису комплексної проблеми моторних порушень при інфаркті головного мозку. **Метою** дослідження була розробка класифікації моторних порушень при інфаркті головного мозку. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 42 пацієнти (25 чоловіків і 17 жінок віком $56,1 \pm 4,7$ року) у ранньому відновному періоді після інфаркту головного мозку. Як група порівняння були об-

стежені 27 здорових добровольців (16 чоловіків і 11 жінок віком $38,3 \pm 5,5$ року). Діагностика адаптивної кінематики проводилася з застосуванням апаратно-програмного комплексу Teslasuit, що включає керуючу програму і «розумний» костюм із вбудованими інерційними датчиками. Як стандартизована програма діагностики використовувалося постуральне тестування, що складалося з чотирьох постуральних тестів. Дослідження включало 3 етапи. На першому етапі виконувалася скринінг для відбору до дослідної групи з застосуванням клінічних шкал: шкали Ашворта, шкали тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США, модифікованої шкали Ренкіна, індексу Бартел, індексу мобільності Рівермід, 10-метрового тесту ходьби, стійкості вертикальної пози і тяжкості втоми. На другому етапі проводилася діагностика адаптивної кінематики з застосуванням батареї специфічних тестових

завдань і подальшим аналізом показників середньої кутової девіації основних кінематичних елементів. Під час третього етапу виконувався розрахунок загального відсотка обмеження рухливості (ЗВОР) з виділенням медіани, верхнього і нижнього кватилів, що були маркерами коридору ЗВОР. **Результати.** Значення показника покладено в основу якісної діагностики адаптивної кінематики та нової класифікації моторних порушень після інфаркту головного мозку за ступенем

тяжкості: Іа ступінь — мінімальні порушення (ЗВОР < 26 %); Іб ступінь — легкі (ЗВОР — 26–38 %); ІІа ступінь — помірні (ЗВОР — 39–51 %); ІІб ступінь — значні (ЗВОР — 52–64 %); ІІІа ступінь — виражені (ЗВОР — 65–77 %); ІІІб ступінь — вкрай виражені (ЗВОР > 77 і більше).

Ключові слова: інфаркт головного мозку; класифікація моторних порушень; адаптивна кінематика; патобіомеханічний фенотип; технологія Teslasuit

V.A. Lukashevich, V.V. Ponomarev

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Classification of motor impairments after stroke in consequence of adaptive kinematic specificity

Abstract. Background. Clinical assessment of stroke, as a rule, is based on the use of the most adapted classifications of TOAST and ASCOD. Moreover, their general disadvantage is associated with their etiopathogenetic orientation, which sharply limits the clinical value of these classifications for subsequent medical rehabilitation. At the same time, the international classification of functioning, limitation of vital functions and health, on the one hand, is more applicable in rehabilitation medicine, and on the other hand, it is quite difficult in describing the complex problem of motor impairments in stroke. The aim of the study was to develop a classification of motor impairments in stroke. **Materials and methods.** The study involved 42 patients (25 men and 17 women aged 56.1 ± 4.7 years) in the early recovery period after stroke. As a comparison group, 27 healthy volunteers (16 men and 11 women aged 38.3 ± 5.5 years) were examined. Diagnosis of adaptive kinematics was carried out using the Teslasuit software and hardware, which included a control program and a smart suit with built-in inertial sensors. Postural testing consisting of four postural tests was used as a standardized diagnostic program. The study included 3 stages. At the first stage, screening was carried out for selection into the research group

using clinical scales: the Ashworth scale, the National Institutes of Health Stroke Scale, the modified Rankin scale, the Barthel index, the Rivermead mobility index, a 10-meter walk test, the stability of the vertical posture and the severity of fatigue. At the second stage, the diagnosis of adaptive kinematics was performed using a battery of specific test tasks and subsequent analysis of the average angular deviation of the main kinematic elements. During the third stage, the calculation of the total percentage of restricted mobility (TPRM) was performed with the identification of the median, upper and lower quartiles, which were markers of the TPRM corridor.

Results. The value of the indicator forms the basis for a qualitative diagnosis of adaptive kinematics and a new classification of motor impairments in stroke according to severity: degree Ia — minimal disturbances (TPRM < 26 %); degree Ib — mild (TPRM — 26–38 %); degree IIa — moderate (TPRM — 39–51 %); degree IIb — significant (TPRM — 52–64 %); degree IIIa — severe (TPRM — 65–77 %); degree IIIb — extremely severe (TPRM > 77 % and higher).

Keywords: stroke; motor impairment classification; adaptive kinematics; pathobiomechanical phenotype; Teslasuit technology

УДК 616.853.3-053.36-07-08

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209252

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ, Україна

Розлади аутистичного спектра в дітей раннього віку: еволюція поглядів та можливості діагностики (частина 2)

Резюме. У статті на основі аналізу сучасної наукової літератури наведені дані про етіологію, патогенез, клінічні особливості розладів аутистичного спектра (РАС) у дітей раннього віку. Наведено історичний екскурс стосовно еволюції поглядів на РАС від давніх часів до сучасності. Перші описи осіб, які, ймовірно, мали клінічні прояви РАС, наводяться в середньовічних церковних хроніках, житіях святих, а також православних юродивих та біографіях так званих дітей з лісу. У вітчизняній психіатрії проблему аутистичних порушень контакту в дітей розробляла Г.Ю. Сухарева на початку ХХ століття. Сучасні наукові уявлення про РАС закладені в роботах Лео Каннера, Ганса Аспергера та Лорни Вінг, які вперше розробили діагностичні критерії різних форм розладу. РАС на сьогодні розглядається як результат взаємодії генетичних факторів із факторами навколишнього середовища. Вплив факторів довкілля може призводити до серйозних порушень розвитку головного мозку, зокрема негативно впливати на диференціацію нейронів, синаптогенез і аксональну мієлінізацію. На даному етапі розвитку наукових поглядів на РАС у дітей беззаперечним є зв'язок розладів з епілептичними енцефалопатіями, які переважно мають генетичну етіологію. Зважаючи на наявність спільних генетичних мутацій, що викликають РАС та епілептичні енцефалопатії, усім дітям з РАС з невстановленою етіологією розладу показане генетичне тестування із застосуванням методу секвенування нового покоління (NGS) на панелі генів, пов'язаних з епілептичними енцефалопатіями, а також проведення ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну. Розроблені схеми діагностики дозволяють своєчасно встановити діагноз епілептичної енцефалопатії в дітей з розладами аутистичного спектра й призначити раннє патогенетичне лікування з використанням препаратів нейрометаболічної та нейропротекторної дії, а також антиконвульсантів.

Ключові слова: епілептичні енцефалопатії; розлади аутистичного спектра; епілептиформна активність; генетичні мутації

Від початку встановлення основних діагностичних критеріїв минули десятки років, і в суспільстві щороку зростає кількість нових випадків розладів аутистичного спектра. Через невинне зростання поширеності розладів аутистичного спектра (РАС) навіть був введений термін «епідемія РАС». Зокрема, порівнюючи результати мультицентрових досліджень, проведених у США під керівництвом J. Vaio

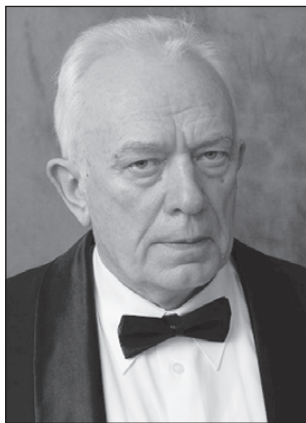
et al. та D.L. Christensen et al. (2018), відзначили зростання з 2012 по 2014 рік поширеності РАС серед дітей до 8 років на 1,5 %, а саме з 14,5 на 1000 дітей (1 на 69 дітей) до 16,8 на 1000 дітей (1 на 58 дітей). При оцінці результатів цих досліджень виникає дві думки: покращення діагностики завдяки введенню критеріїв DSM-5, а також те, що це істинне зростання кількості дітей, які хворіють на РАС.

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Международный неврологический журнал»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Кирилова Людмила Григорівна, доктор медичних наук, професор, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com
For correspondence: L. Kirilova, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: kirilova.lgr@gmail.com

В Україні поширеність РАС вірогідно невідома, оскільки на сьогодні епідеміологічні дослідження в межах нашої країни не проводилися. Проте, як засвідчують останні публікації, поширеність також зростає, і в більшості випадків внаслідок покращення діагностики. Згідно з офіційними статистичними даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, за п'ять років — із 2009 по 2013 р. — захворюваність на РАС зросла на 194 %: із 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення. Така ситуація пов'язана з тим, що в дітей до 2006 року встановлювали такі діагнози, як «розумова відсталість» або «затримка мовленнєвого розвитку», а після введення уніфікованого протоколу — «дитячий аутизм», у деяких випадках без проведення ретельної диференціальної діагностики. З позиції дитячого невролога загальноживаний термін «дитячий аутизм» вважається неприйнятним, оскільки підкреслює психіатричну природу розлади й не охоплює етіопатогенетичних факторів.

У цій ситуації, оцінюючи стрімкі темпи зростання частоти виявлення розладів аутистичного спектра, доцільно згадати видатного вітчизняного дослідника, проф. А.П. Чуприкова, за редакцією якого було видано монографію «Цунамі дитячого аутизму».



Анатолій Павлович Чуприков, заслужений діяч науки і техніки України, професор, д.м.н. — учень видатного радянського нейропсихіатра Сергія Семенова, представника бехтеревського напрямку нейронауки. У 60–70-х роках навчався і працював у Центральному інституті судової психіатрії ім. В. Сербського, потім у московському НДІ психіатрії, захищав кандидатську й докторську дисертації в руслі інтересів свого вчителя.

У 80-х роках очолив кафедру психіатрії та медичної психології Луганського медичного інституту, пізніше, у 90-х, створив у Києві і був директором Українського НДІ соціальної і судової психіатрії, паралельно очолив кафедру дитячої психіатрії НМАПО ім. П.Л. Шупика, де працював до останніх днів. Відомий своїми роботами з латеральної нейропсихіатрії, методів латеральної терапії психічних розладів, тим, що ініціював у СРСР науково-громадську кампанію із захисту від перенавчання ліворуких дітей, був активним прибічником комплексної допомоги дітям з аутизмом.

У монографії «Цунамі дитячого аутизму» проведений детальний аналіз багатьох попередніх досліджень щодо етіології, патогенезу і особливостей психічного розвитку дітей із розладами аутистичного спектра. А.П. Чуприков, як і Лорна Вінг, наводить думку про різноманітність природи і клініки РАС,

що об'єднуються зовні єдиним фасадом аутизму, про необхідність залучення до діагностики як психологічних тестів, так і даних психопатологічного аналізу, генетичних досліджень, електроенцефалографії (у тому числі ЕЕГ-моніторингу під час нічного сну), МРТ.

Уведення терміна «розлади аутистичного спектра» відображає позицію неврологів щодо РАС як групи розладів зі спільними клінічними проявами, але різноманітною етіологією. Усе більше фактів свідчить про те, що розвиток РАС обумовлений генетичними причинами [6–8]. Перше дослідження аутизму серед близнюків було проведене в 1977 р. і виявило високий рівень конкордантності серед монозиготних близнюків. Якщо в одного з однопляцевих близнюків є РАС, то на 70–90 % імовірно, що у другого близнюка вони теж будуть. Для дизиготних близнюків ця ймовірність становить 0–10 %.

Сімейні дослідження показують, що в дитини набагато вищий ризик розвитку РАС порівняно із загальною популяцією, якщо в сім'ї є брат або сестра, які вже страждають даним розладом [11].

Генетичні причини РАС включають кілька груп порушень:

- синдром ламкої Х-хромосоми;
- моногенні синдроми (наприклад, синдроми Ангельмана і Ретта);
- хромосомна патологія (синдром Дауна);
- мікрделеції/мікродуплікації;
- моногенні захворювання: туберозний склероз, нейрофіброматоз, епілептичні енцефалопатії, фенілкетонурія тощо;
- варіації числа копій (CNV).

Значне число пацієнтів із РАС має варіації числа копій, що впливають на кластери генів, які беруть участь у нейророзвитку, серед яких мікрделеції/мікродуплікація 16p11, дуплікація 15q11 і багато інших. Мутації *de novo* в генах відповідальні за багато фундаментальних процесів у мозку, включаючи синаптичну передачу і нейрональну пластичність, можуть призводити до появи спорадичних форм РАС. Таким чином, лікування РАС повинно бути спрямоване не на боротьбу з симптомами за допомогою так званих поведінкових чи психокорекційних методик, а на лікування основного захворювання.

Можливо, у найближчий час ми зможемо знайти відповідь на питання щодо етіології та патогенезу розладів аутистичного спектра. Останні перспективні дослідження показали наявність копій генів або одиничних генних мутацій, що призводять до розладів аутистичного спектра.

Аналізуючи дані літератури, звертаємо увагу на факт невизначеності щодо взаємозв'язку розладів аутистичного спектра та епілептичних енцефалопатій, епілептиформних змін на ЕЕГ та прогностичні перспективи щодо лікування. Більшість дослідників РАС дійшли висновку, що сучасні діагностичні критерії, особливо в DSM-5, більш розширені порівня-

но з класичними, які були запропоновані Л. Каннером. Дітей із РАС необхідно розподіляти залежно від рівня інтелекту або інтелектуальної недостатності.

У відділенні дитячої психоневрології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» при вивченні патогенезу, діагностики та лікування епілепсій, епілептичних синдромів та епілептичних енцефалопатій ми звернули увагу, що серед них часто зустрічаються зміни поведінки, регрес мовленнєвих навиків та стереотипні рухи, характерні для РАС.

Особливі труднощі діагностики епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку полягають у тому, що за відсутності чітких клінічних проявів у вигляді епілептичних нападів, епілептиформних проявів на енцефалограмі основна увага звертається на порушення поведінки та когнітивний регрес. Неодноразово в нашій практиці епілептичні напади в дітей із РАС мали прихований для батьківського ока характер та помилково інтерпретувалися батьками як стереотипна поведінка, «замислення», істерики, тики або порушення нічного сну.

Типовими є ситуації, коли розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептичні напади приєднуються згодом. Однак частіше спостерігалось формування когнітивних та поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерне для епілептичних енцефалопатій (ЕЕ), при яких тяжкі судомні напади в поєднанні із руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних та поведінкових порушень. До них, зокрема, відносять синдроми з резистентними епілептичними нападами, такі як рання міоклонічна енцефалопатія (синдром Айкарді), рання інфантильна епілептична енцефалопатія (синдром Отахара) й епілепсія дитинства з мігруючими вогнищевими нападами, синдроми Веста, Леннокса — Гасто, Драве й епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами (синдром Дузе) [23]. Безсудомні форми епілептичних енцефалопатій представлені спектром синдрому Ландау — Клеффнера і синдрому продовженої пік-хвильової активності під час повільного сну, а також недиференційованими формами ЕЕ з когнітивними та поведінковими порушеннями (когнітивна епілептиформна дезінтеграція та аутистичний епілептиформний регрес).

При безсудомних формах ЕЕ, коли наявні клінічні прояви РАС, можуть бути відсутні або не діагностовані епілептичні напади та не виявлятися грубі зміни епілептиформного характеру на ЕЕГ. Такі форми мають назву «епілептичні енцефалопатії з розладами аутистичного спектра та прихованими або нерозпізнаними нападами».

Коли ми говоримо про епілептиформні зміни на ЕЕГ, то розуміємо, що структури головного мозку проявляють певну дисфункцію і залежно від локалізації виникає певна симптоматика. У більшості випадків проявляється дисфункція неокортексу і,

як було сказано вище, пік даних проявів припадає на ранній дитячий вік, як правило, до 5 років. Ці прояви слід інтерпретувати з позиції нейрофізіології, адже дозрівання кори в дітей відбувається саме до 5–7-річного віку. Тобто стає очевидним, що відбувається порушення саме процесів нейророзвитку або нейрофізіологічного дозрівання. Усе більше дослідників схиляються до точки зору, що в ранньому дитячому віці РАС та епілепсія — це не коморбідні стани, а процеси порушення нейророзвитку, остаточної причини яких необхідно встановити.

При ЕЕГ-дослідженні дітей із РАС, як правило, виявляються неспецифічні зміни на ЕЕГ у вигляді уповільнення або асиметрії ритму, повільні хвилі, фокальні спайки або гострі хвилі, можливі й генералізовані епілептиформні зміни, що, як правило, виявляються при ЕЕГ-моніторингу сну і відсутні при рутинній ЕЕГ. Проте остаточної діагностичної ЕЕГ-критеріїв епілептиформної або псевдоепілептиформної активності головного мозку в дітей із РАС на сьогодні не сформовано і потрібне проведення досліджень. Деякі дослідники стверджують, що і у здорових дітей можливі епілептиформні зміни на ЕЕГ.

Спираючись на ці дослідження та власні дані, хотілося б акцентувати увагу на тому, що саме в дітей раннього віку з порушенням нейророзвитку у формі розладів аутистичного спектра в основі може бути епілептиформна активність, що не завжди проявляється судомними нападами. Проводячи анамнестичні опитування батьків дітей, хворих на РАС, ми неодноразово помічали, що вони відзначають у більшості випадків порушення розвитку у 12–18-місячному віці і регресивний перебіг хвороби з розвитком інтелектуально-мнестичної недостатності, що характерне саме для епілептиформного генезу РАС.

Причиною відсутності моторних нападів у дітей із РАС та епілептиформними змінами на ЕЕГ може бути локалізація патологічної активності в когнітивних або сенсорних зонах і відсутність поширення на моторні зони. Або інша ситуація, коли батьки не звертають уваги на епілептичні немоторні напади і описують як «задумливість» або «мрійливість», а насправді це класичні абсанси. Це тільки один із прикладів, що зустрічається в практиці невролога. Уведення в нову класифікацію епілептичних нападів немоторних фокальних пароксизмів у вигляді сенсорних, когнітивних, емоційних або зупинки діяльності розширило можливості діагностики.

У багатьох випадках РАС виникають у дітей з епілептичними нападами або епілептиформними змінами на ЕЕГ. Патолофізіологічні зміни, які зумовлюють поєднання РАС та епілепсії в дітей, недостатньо зрозумілі. На сьогодні обидва розлади вважаються наслідком порушеного функціонування великомасштабних нейронних мереж та ушкодження кірково-підкірко-

вих зв'язків. Основою порушеного розвитку ЦНС є пренатальне порушення диференціювання нейронів, формування дендритних розгалужень і синаптичних зв'язків, тобто дезінтегративні процеси. Іншими патологічними механізмами вважаються порушення мініколонок кори та локальна розрідженість ГАМК-ергічних інтернейронів, ушкодження білої речовини провідних шляхів, а також порушення розвитку кори півкуль, клітинної організації, кортикальні дисплазії та гетеротопії.

Згідно з новим визначенням, епілептична енцефалопатія — генетично обумовлений стан, при якому існують негативні наслідки для розвитку, що впливають безпосередньо з впливу генетичної мутації, на додаток до негативного впливу епілептичної активності на розвиток (Scheffer et al., 2017).

З появою молекулярно-генетичного методу NGS (секвенування наступного покоління) можливості діагностики ЕЕ, а також РАС значно розширилися. На сьогодні відомий широкий спектр генів, мутації в яких можуть викликати різні розлади нейророзвитку, у тому числі епілептичні енцефалопатії та РАС. Таким чином, існує значна генетична спорідненість між цими групами захворювань, причому одна і та ж патогенна мутація може проявлятися різними формами судомних або безсудомних ЕЕ в поєднанні з клінічними проявами РАС різної тяжкості. Проте залишається багато відкритих питань щодо патогенетичних механізмів взаємозв'язку між ЕЕ і РАС, а саме: чи сприяють безпосередньо епілептиформна активність або епілептичні напади розвитку клінічних проявів РАС у дітей або РАС розвивається паралельно з ЕЕ унаслідок генетичної детермінації, зумовленої патологічною мутацією?

Однією з основних цілей молекулярно-генетичної діагностики при ЕЕ і РАС є виявлення патологічних мутацій, для яких існує лікування з доведеною або передбачуваною ефективністю.

Тому сьогодні у світі застосовують спеціальні діагностичні панелі для визначення найбільш частих мутацій, що викликають ЕЕ та РАС. Так, панель для діагностики генетичних епілептичних енцефалопатій, що використовується в центральній епілептологічній клініці в Данії (Діаналунд), містить не тільки мутації генів *STK9*, *CDKL5*, *SNXBP1*, *ARX*, але і багато інших маркерів, у тому числі мутацій, характерних для розвитку туберозного склерозу й цероїдного ліпофусцинозу, що можуть імітувати ЕЕ з розвитком РАС. Деякі панелі включають до 30 маркерів мутацій, властивих епілептичним енцефалопатіям перших 2 років життя, і трохи меншу кількість маркерів епілепсій, характерних для інших вікових груп.

Виявлення генетичної мутації при ЕЕ або РАС означає для пацієнта та лікаря завершення діагностичного пошуку, дозволяє не проводити подальші діагностичні дослідження і спрогнозувати реабілітаційний потенціал пацієнта, пояснити родині причини резистентності патології до терапії. Виявлення генетичної мутації пояснює резистентність ЕЕ до

терапії, дозволяє не проводити далі непотрібних діагностичних тестів. Частина захворювань із цієї групи має патогенетичне лікування, що дозволяє уникнути або значно сповільнити прогресування неврологічної симптоматики та покращити стан дитини. Наприклад, синдром Драве, який викликається мутаціями в гені *SCN1A*, практично в 100 % випадків призводить до когнітивних порушень різного ступеня тяжкості, а також приблизно в 73 % випадків — до розвитку РАС. Генетичне підтвердження діагнозу не тільки завершує діагностичний пошук, але й дозволяє оптимізувати терапію, бо відома ефективність окремих антиепілептичних препаратів при цьому синдромі, а саме вальпроатів, клобазаму й топірамату. Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, ламотриджин) можуть погіршувати перебіг синдрому Драве, а стирипентол зменшує число нападів не менше ніж на 50 %.

Завдяки генетичній діагностиці можна прорахувати ризик захворювання в наступних поколіннях й уникнути повторних випадків у родині. Зазвичай ці мутації розвиваються *de novo*, що важливе для прогнозу дітонародження.

Згідно з рекомендаціями Американської академії неврології та дитячої неврології, діагностичну цінність для пошуку причин РАС мають такі дослідження:

1) генетичне тестування, що включає визначення каріотипу, хромосомний мікроматричний аналіз, ДНК-аналіз на ламку X-хромосому й високопродуктивне екзомне секвенування;

2) селективні метаболічні тести при поєднанні РАС із циклічними блюваннями, млявістю, летаргією, судомами в ранній період життя;

3) ЕЕГ із записом під час сну на тлі депривації сну.

Наведені вище дані свідчать, що симптоматика РАС навіть на найбільш ранніх етапах життя характеризується значним поліморфізмом, часто неспецифічними та малосимптомними проявами, що робить завдання раннього виявлення даного розладу достатньо складним та часто вимагає участі декількох експертів у галузі нервово-психічного розвитку дитини.

Однак розуміння природи або етіопатогенетичних факторів на сьогодні викликає багато запитань та суперечок як у наукових колах, так і серед практикуючих спеціалістів. Одним із невирішених питань є те, хто повинен проводити лікування дитини раннього віку з РАС — невролог чи дитячий психіатр. Подібне питання виникало в багатьох країнах. Як приклад, у США зрозуміли помилковість рішення, що дітей раннього віку з РАС повинен спостерігати психіатр, коли в практиці почали звертатися діти з епілепсією або епілептичними енцефалопатіями та розладами аутистичного спектра. Пізніші дослідження показали, що в основі цих станів може лежати єдиний генетичний механізм.

Отже, розлади аутистичного спектра становлять гетерогенну групу захворювань, які призводять до ранньої соціальної дезадаптації дітей. Серед етіологічних чинників когнітивних, поведінкових і соціально-ко-

мунікативних порушень значну частку можуть становити епілептичні енцефалопатії, що розвиваються внаслідок як частих, резистентних до антиконвульсивної терапії епілептичних нападів, так і вираженої продовженої епілептиформної активності на ЕЕГ, тобто розвивається когнітивна епілептиформна дезінтеграція. Зменшення частоти розвитку когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра залежить від досконалості діагностики (для своєчасного виявлення епілептиформної активності і перших епілептичних нападів) із проведенням індивідуалізованого комплексного лікування сучасними антиконвульсантами і препаратами нейрометаболічної дії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Baio J. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2014. *MMWR Surveill. Summ.* 2018 Apr 27. 67(6). 1-23.
- Christensen D.L. et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, US, 2012. *MMWR Surveill. Summ.* 2018 Nov 16. 65(13). 1-23.
- Марценковський І.А., Марценковська І.І. Розлади аутистичного спектра: фактори ризику, особливості діагностики й терапії. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2018. 4 (98).
- Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 червня 2015 р. № 341.
- Lyall K. et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev. Public Health.* 2017 Mar 20. 38. 81-102.
- Siu M.T. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. 978. 63-90.
- Waye M.M.Y., Cheng H.Y. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018 Apr. 72(4). 228-244.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Havdahl K.A. et al. The influence of parental concern on the utility of autism diagnostic instruments. *Autism. Res.* 2017 Oct. 10(10). 1672-1686.
- Eom S., Fisher B. et al. Routin developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014 Nov. 56(11). 1100-1105.
- Pinto D., Delaby E. et al. Convergence of genes and cellular pathway dysregulated in autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2014 May 1. 94(5). 677-694.
- Olson H., Shen Y. et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann. Neurol.* 2014. 75(6). 943-958.
- Woodbury-Smith M., Scherer S.W. Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 2018 May. 60(5). 445-451.
- Кириллова Л.Г. и др. Синдром ХХУУ как пример сочетания метаболической эпилептической энцефалопатии и расстройства аутистического спектра с генетической детерминацией. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2015. 2. 153-159.
- Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. *Русский журнал детской неврологии.* 2012. 7(1). 21-30.
- Tuchman R. Autism and Epilepsy: What Has Regression Got to Do with It? *Epilepsy Curr.* 2006 Jul. 6(4). 107-111.
- Tuchman R., Hirtz D., Matounas L.A. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology.* 2013 Oct 29. 81(18). 1630-6.
- Кирилова Л.Г., Ткачук Л.І. та ін. Діагностика когнітивної епілептиформної дезінтеграції з розладами аутистичного спектра у дітей раннього віку. *Perinatologiya i pediatriya.* 2016. 2(66). 106-111.
- Besag F.M. Epilepsy in patients with autism: link, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2018. 14. 1-10.
- Amiet C. et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol. Psychiatry.* 2008. 64(7). 577-582.
- Danielsson S., Gillberg I.C. et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia.* 2005. 46. 918-923.
- El Achar C.M., Spence S.J. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015. 47. 183-190.
- Fisher R.S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017. 51(4). 522-530.
- Jeste S.S., Tuchman R. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Two Sides of the Same Coin? *J. Child Neurol.* 2015 Dec. 30(14). 1963-1971.
- Kim H.L., Donnely J.H. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in tertiary care center. *Epilepsia.* 2006. 47. 394-398.
- Millichap J.G. EEG Epileptiform Discharges in "Healthy" Children. *Pediatric Neurology Briefs,* 2010. 24(8). 61-62.
- Baird G. et al. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006. 48. 604-608.
- McVicar K.A. et al. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology.* 2005. 65. 129-131.
- Kanemura H., Sano F., Tando T., Sugita K., Aihara M. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2013. 17(3). 232-237.
- Kumaraku A.T. et al. Epilepsy in autism spectrum disorders. *EJPN.* 2015. 19. 58.
- Bo Hoon Lee, Tristram Smith, Alex R. Paciorkowski. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* 2015 June. 47. 191-201.

Отримано/Received 11.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2020 ■

Кириллова Л.Г., Мирошников А.А., Юзва А.А.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

Расстройства аутистического спектра у детей раннего возраста: эволюция взглядов и возможности диагностики (часть 2)

Резюме. В статье на основе анализа современной научной литературы представлены данные об этиологии, патогенезе, клинических особенностях расстройств аутистического спектра (РАС) у детей раннего возраста. Приведен исторический экскурс относительно эволюции взглядов на РАС от древнейших времен до современности. Первые описания лиц, которые, вероятно, имели клинические проявления РАС, приводятся в средневековых церковных хрониках, житиях святых, а также православных юродивых и биографиях так называемых детей из леса. В отечественной психиатрии проблему аутистических нарушений контакта у детей разрабатывала Г.Е. Сухарева в начале XX века. Современные научные представления о РАС заложены в работах Лео Каннера, Ганса Аспергера и Лорны Винг, которые впервые разработали диагностические критерии различных форм расстройства. РАС на сегодня рассматривается как результат взаимодействия генетических факторов с факторами окружающей среды. Влияние факторов окружающей среды может приводить к серьезным нарушениям развития головного мозга, в частности негативно влиять на диффе-

ренциацию нейронов, синаптогенез и аксональную миелинизацию. На данном этапе развития научных взглядов на РАС у детей бесспорным является связь расстройств с эпилептическими энцефалопатиями, которые в основном имеют генетическую этиологию. Ввиду наличия общих генетических мутаций, вызывающих РАС и эпилептические энцефалопатии, всем детям с РАС с неустановленной этиологией расстройства показано генетическое тестирование с применением метода секвенирования нового поколения (NGS) на панели генов, связанных с эпилептическими энцефалопатиями, а также проведение ЭЭГ-мониторинга во время ночного сна. Разработанные схемы диагностики позволяют своевременно установить диагноз эпилептической энцефалопатии у детей с расстройствами аутистического спектра и назначить патогенетическое лечение с использованием препаратов нейрометаболического и нейропротекторного действия, а также антиконвульсантов.

Ключевые слова: эпилептические энцефалопатии; расстройства аутистического спектра; эпилептиформная активность; генетические мутации

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnikov, O.O. Yuzva

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukianova of NANS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Autism spectrum disorders in infants: evolution of concepts and opportunities of diagnosing (part 2)

Abstract. Based on an analysis of modern scientific literature, the article presents the data on the etiology, pathogenesis, and clinical features of autism spectrum disorders (ASD) in young children. A historical excursion is given regarding the evolution of concepts on ASD. The first descriptions of people who probably had clinical manifestations of ASD were presented in medieval church chronicles, the lives of saints, as well as bless fools and biographies of so called children from the forest. In domestic psychiatry, the problem of autistic contact disorders in children was developed by G.E. Sukhareva in the early XX century. Modern scientific ideas about ASD are laid down in the works of Leo Kanner, Hans Asperger and Lorna Wing, who first developed diagnostic criteria for various forms of the disorder. ASD is currently known as a result of the interaction of genetic factors with environmental ones. The influence of environmental factors can lead to serious disorders of brain development, in particu-

lar, adversely affect the differentiation of neurons, synaptogenesis and axonal myelination. At this stage of the development of scientific views on ASD in children, the relationship between disorders and epileptic encephalopathies, which mainly have a genetic etiology, is confirmed. Due to the presence of common genetic mutations that cause ASD and epileptic encephalopathy, all children with ASD with an unknown etiology of the disorder should be tested by NGS method on genes panel associated with epileptic encephalopathies, as well as undergo EEG-monitoring during night sleep. The developed diagnostic schemes allow timely diagnosing the epileptic encephalopathy in children with autism spectrum disorders and prescribe pathogenetic treatment using drugs with neurometabolic and neuroprotective effects, as well as anticonvulsants.

Keywords: epileptic encephalopathies; autism spectrum disorders; epileptiform activity; genetic mutations

УДК 616-022.7.578.825.17)-03.616.8-07

DOI: 10.22141/2224-0713.16.5.2020.209253

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Дієнцефальні ураження головного мозку герпесвірусної етіології у людей: огляд літератури та клінічний випадок (частина II)

Резюме. Даний науковий огляд присвячений аналізу результатів клінічних досліджень і повідомлень про клінічні випадки із наукометричних електронних баз даних рецензованих періодичних видань PubMed і Embase та власного архіву автора, присвячених герпесвірусним ураженням дієнцефального відділу головного мозку із вибірковою або комбінованим залученням гіпоталамуса та/або гіпофіза. Детально розглянуті питання етіології та патогенезу хвороби, семіотики клінічних проявів нейроінфекції залежно від виду вірусу і механізму його проникнення до центральної нервової системи, валідованих підходів до діагностики, принципів проведення диференціальної діагностики, механізмів формування типових ускладнень і методів раціональної терапії. В кінці статті наданий опис типового клінічного випадку відповідно до презентованої теми із власної медичної практики автора. Зокрема, йдеться про розвиток енцефаліту дієнцефальної локалізації HHV-6-етіології у пацієнта віком 36 років з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів (G/A 463 MPO het). Відзначалося ураження заднього гіпофіза з картиною синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону та переднього гіпофіза з проявами центральної форми набутого гіпогонадізму. Було проведено противірусне лікування валганцикловіром в дозі 450 мг двічі на добу перорально протягом 3 місяців для пригнічення репродукції HHV-6, замісну терапію препаратом тестостерону протягом 1 року для усунення проявів гіпогонадізму до моменту відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарної вісі та базисну імунотерапію первинного дефіциту мієлопероксидази фагоцитів препаратом рекомбінантного гамма-інтерферону людини в дозі 1 млн МО в/м через день на ніч протягом 6 місяців поспіль для відновлення активності зазначеного мікробіцидного ферменту у крові згідно з національним протоколом надання медичної допомоги пацієнтам з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів. Відзначалося повне видужання пацієнта без певних залишкових явищ.

Ключові слова: енцефаліт дієнцефальної локалізації; герпесвіруси; дефіцит мієлопероксидази; синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону; огляд

HHV-6. Дієнцефальна форма HHV-6-нейроінфекції обумовлена ураженням гіпоталамуса або заднього гіпофіза, що має ектодермальне походження. Можливі дві клінічні картини. У першому випадку, що відзначається частіше при ураженні гіпоталамуса, спостерігається синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з гіпонатріємією, гіпернатріурією, зниженням осмолярності сироватки крові і підвищенням осмоляр-

ності сечі, а також зі зростанням концентрації вазопресину в плазмі крові [14]. Можуть відмічатися олігурія та порушений ритм сечовипускань. У другому випадку, що формується здебільшого при залученні заднього гіпофіза, спостерігається картина центральної форми цукрового діабету з поліурією, адипсичною гіпернатріємією, гіпонатріурією, підвищенням осмолярності крові і зниженням осмолярності сечі [24]. Однак зазначені

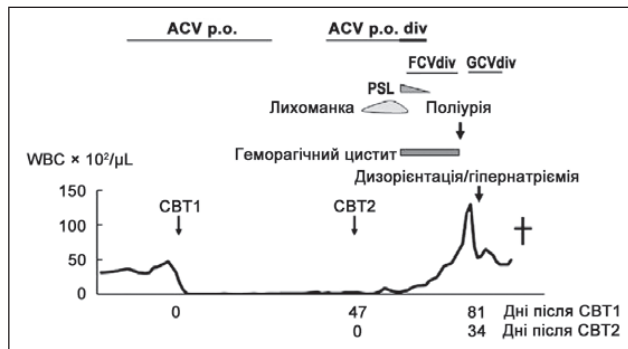


Рисунок 7. Клінічний перебіг HHV-6-інфекції з картиною центрального нецукрового діабету в пацієнта, який отримував процедури пересадки клітин пуповинної крові (за Kawamoto S. зі співавт.)

Примітки: ACV — ацикловір, CBT — трансплантація пуповинної крові, div — внутрішньовенна ін’єкція крапельним шляхом, FCV — фоскарнет, GCV — ганцикловір, p.o. — per os, PSL — преднізолон, WBC — кількість лейкоцитів.

відмінності не є абсолютними. МРТ головного мозку в конвенційних режимах із фокусуванням у дієнцезальній ділянці часто дає псевдонегативні результати. В інших випадках відзначаються гіперінтенсивні вогнища в ділянці гіпоталамуса або задньої третини гіпофіза на МР-знімках у T2-зваженому режимі і режимі FLAIR. Енцефаліт дієнцезальної локалізації може поєднуватися з лімбічним, що видозмінює клінічну і нейровізуалізаційну картину хвороби [23].

За даними N. Togiomi зі співавт., HHV-6 був причиною синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону принаймні в 35 % випадків у реципієнтів аlogenних клітин крові, причому в 59,4 % випадків — при пересадці клітин пуповинної крові і у 18,8 % випадків — при введенні гемопоетичних стовбурових клітин периферичної крові [53].

W.W. Seeley зі співавт. описали 9 випадків лімбічного енцефаліту HHV-6-етіології з картиною антероградної

амнезії, епілептичного синдрому, приглушення і дезорієнтації в пацієнтів, що пройшли процедуру пересадки аlogenних гемопоетичних клітин крові. У всіх цих випадках вказана форма нейроінфекції комбінувалася з дієнцезальними ураженнями з картиною неадекватної секреції антидіуретичного гормону. ПЛР ліквору після першої люмбальної пункції демонструвала ДНК HHV-6 тільки в 6 із 9 випадків. МРТ головного мозку показувала гіперінтенсивні вогнища в гачку, гіпокампах, мигдалеподібних тілах, енторинальній корі в T2-зваженому режимі, режимах FLAIR і DWI. Лікування проводили ганцикловіром та фоскарнетом. Автопсія головного мозку, що проводилася в одному випадку, продемонструвала ознаки гліозу та втрати нейронів у ділянці гіпокампа та мигдалеподібних тіл [49].

S. Kawamoto зі співавт. доповіли про енцефаліт дієнцезальної локалізації HHV-6-етіології з вибіркоvim ураженням гіпофіза в 60-річного пацієнта з мієлодиспластичним синдромом, що пройшов тандемну пересадку аlogenних стовбурових клітин пуповинної крові на тлі цитостатичної хіміотерапії. Відзначалися поліурія й адипсична гіпернатріємія як прояви нейроінфекції (рис. 7). МРТ не демонструвала патологічних змін із боку гіпоталамуса і гіпофіза, однак відзначався гіперінтенсивний сигнал у режимі FLAIR у проекції обох гіпокампів та острівців, що вказувало на розвиток лімбічного енцефаліту (рис. 8). Ацикловір був неефективним у лікуванні вірусної інфекції. Запізніле призначення фоскарнету і ганцикловіру дозволило досягти певного успіху в противірусному лікуванні, однак пацієнт згодом помер від бактеріємії, викликаной метицилінрезистентним штамом *Streptococcus epidermidis*. При автопсії головного мозку ознаки запалення та антигени HHV-6 виявили в ділянці заднього гіпофіза (рис. 9), що вказувало на енцефаліт дієнцезальної локалізації вірусної етіології як причину ознак центрального нецукрового діабету в пацієнта [24].

M. Hudspeth зі співавт. повідомили про виражене свербіння і гіпотермію як наслідок ізольованого ен-

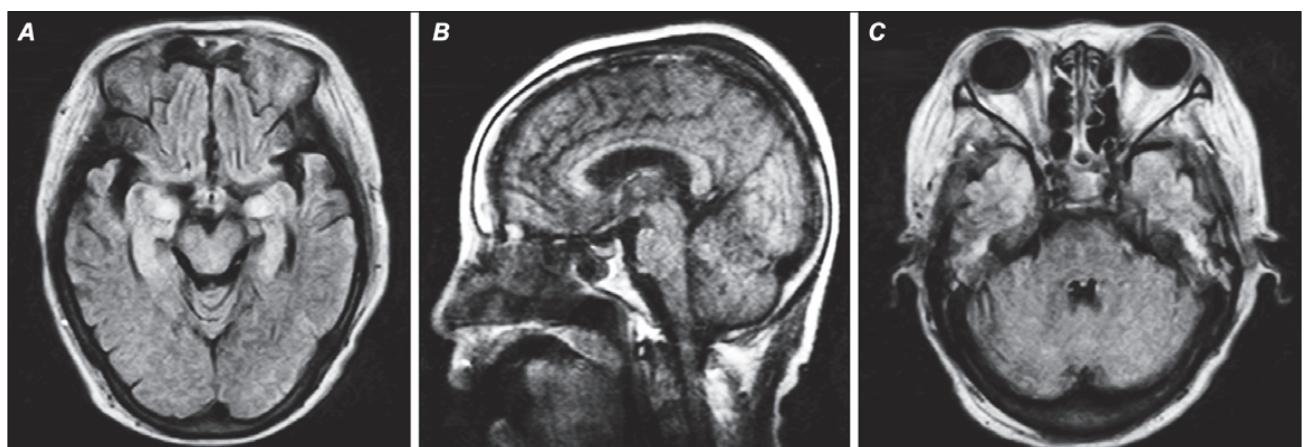


Рисунок 8. Дані МРТ головного мозку в пацієнта з одночасним розвитком лімбічного і дієнцезального енцефалітів HHV-6-етіології. А. Зображення в режимі FLAIR на рівні гіпокампів, що показує гіперінтенсивні вогнища та локальне розширення лікворних шляхів. В. Зображення в T1-зваженому режимі на рівні гіпофіза, що демонструє псевдонегативні результати. С. Зображення в режимі FLAIR на рівні гіпофіза, що демонструє псевдонегативні результати (за Kawamoto S. зі співавт.)

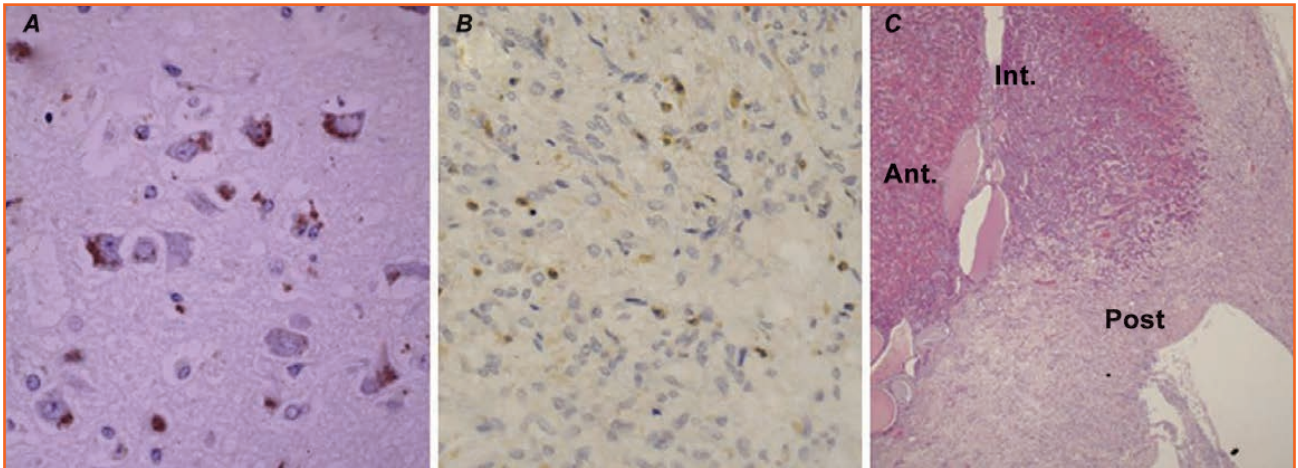


Рисунок 9. Результати патоморфологічних досліджень головного мозку пацієнта з одночасним розвитком лімбічного і дієнцефального енцефалітів HHV-6-етіології. А. Ідентифікація антигенів HHV-6 в амонівому розі гіпокампа за допомогою монокліональних антитіл OHV-1 (оригінальне збільшення $\times 400$). В. Виявлення антигенів HHV-6 у ділянці заднього гіпофіза за допомогою монокліональних антитіл MAB8535 (оригінальне збільшення $\times 400$). С. Зображення із забарвленням гематоксилином та еозином тканини заднього гіпофіза, що демонструє ознаки запалення (оригінальне збільшення $\times 100$) (за Kawamoto S. зі співавт.)

Примітки: Ant – передній гіпофіз, Int – проміжна частина, Post – задній гіпофіз.

цефаліту дієнцефальної локалізації HHV-6-етіології в дитини після трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові [20].

S. Matà зі співавт. описали енцефаліт дієнцефальної локалізації в поєднанні з лімбічним енцефалітом HHV-6-етіології з картиною нецукрового діабету центрально-го генезу в реципієнта стовбурових клітин пуповинної крові з приводу гострого мієлолейкозу [33]. T. Tasaka зі співавт. доповіли про випадок ізольованого розвитку центральної форми нецукрового діабету, викликаного HHV-6, у пацієнта з гострим мієлобластним лейкозом після пересадки клітин пуповинної крові [52].

T. Kawaguchi зі співавт. повідомили про комбіновану нейроінфекцію: лімбічний й енцефаліт дієнцефальної локалізації HHV-6-етіології в 45-річної жінки, яка пройшла процедуру пересадки алогенного кісткового мозку з приводу гострого лімфобластного лейкозу. Відзначалися приглушення, епілептичний синдром, гіпонатріємія, зниження осмолярності крові і підвищення осмолярності сечі. Лікування проводили фоскарнетом і гіпертонічним розчином хлориду натрію. Підвищена осмолярність сечі персистувала протягом 2 місяців [23].

N. Shimura зі співавт. описали ізольований енцефаліт дієнцефальної локалізації із синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону під час первинної HHV-6-інфекції з тяжкими фебрильними судомами [51].

Y. Morinaga зі співавт. описали розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону в пацієнта з тяжкою реакцією гіперчутливості до сульфасалазопіридину (DIHS/DRESS) та інтерстиціальним пневмонітом, асоційованими з реактивованою мікст-інфекцією, сформованою HHV-6 і CMV. Діагноз вірусної інфекції підтвердили за результатами ПЛР крові [37].

Дані останнього систематичного огляду, підготовленого N. Victoria зі співавт., підтверджують асоціацію HHV-6-інфекції з розладами регуляції сироваткової

концентрації натрію, вказуючи на те, що дизелектролітемія, що формується на початкових етапах нейроінфекції, є предиктором розвитку HHV-6-індукованого лімбічного енцефаліту [56].

Ускладнення. Стан гострого пангіпопітуїтаризму може призвести до розвитку шоку, що асоційований із високою летальністю [21].

Понтинний мієліноліз внаслідок тяжкого порушення водно-сольового обміну є ще одним небезпечним для життя ускладненням дієнцефальних герпесвірусних енцефалітів у людей [13].

Бактеріальні суперінфекції, включаючи септицемію, викликану метицилінрезистентним штамом *Streptococcus epidermidis*, також описані при цих формах нейроінфекції як потенційно тяжкі ускладнення, що потребують термінового лікування [24].

Гостра недостатність щитоподібної залози та кори надниркових залоз, що розвивається в умовах дефіциту тропних гормонів гіпофіза, може бути причиною критичних станів, асоційованих із несприятливими наслідками [21]. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону призводить до феномена отруєння водою з розвитком набряку мозку та судом, тоді як при декомпенсованому центральному нецукровому діабеті формується прогресуюча дегідратація та гіповолемічний шок [56].

Відомі випадки розвитку постінфекційного аутоімунного енцефаліту після герпесвірусних уражень дієнцефальної ділянки [40].

Диференціальна діагностика. Ураження гіпофіза та гіпоталамуса можливі при інших інфекціях, травмах, інсультах, пухлинах. H. Komada зі співавт. повідомили про аутоімунний енцефаліт дієнцефальної локалізації, зумовлений продукцією аутоантитіл до низки антигенів проміжного мозку (рис. 10, 11) [26].

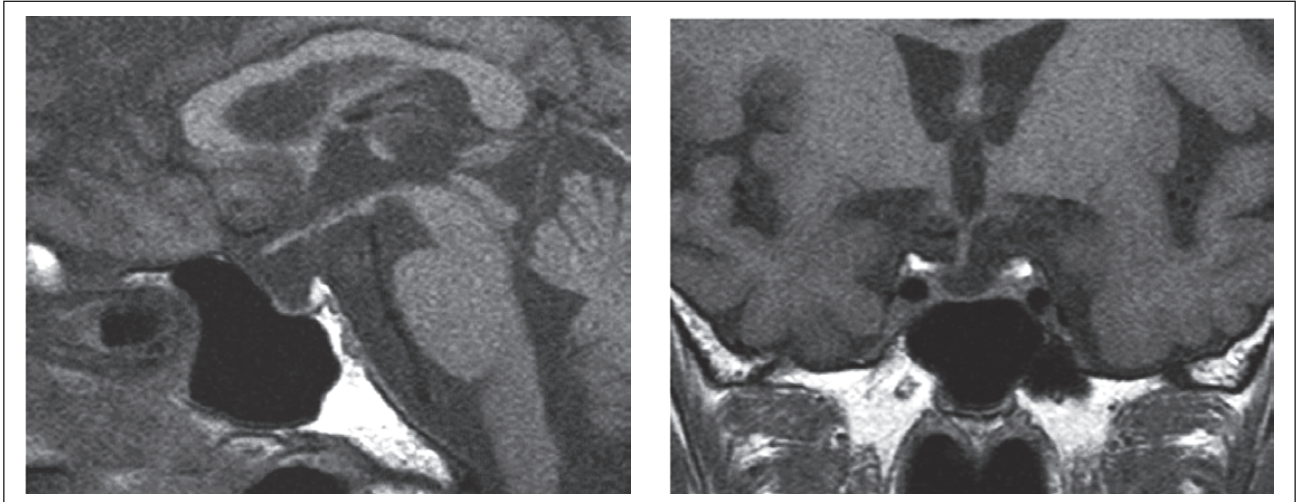


Рисунок 10. МР-картина синдрому порожнього турецького сидла при аутоімунному ураженні діенцефальної ділянки (за Kotada H. зі співавт.)

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону є типовим проявом лімфогістіоцитозу, індукованого EBV [30] і HHV-6 [10]. Слід враховувати, що полідипсія, характерна для центрального нецукрового діабету герпесвірусного походження, може бути проявом obsesivno-kompulsivnoho syndromu при ураженні передньої поясної звивини і лімбічної системи мозку, який також може бути асоційованим із реактивацією герпесвірусів, як показали S.S. Chatterjee зі співавт. (рис. 12) [9]. Випадки вірусіндукованого центрально-

го нецукрового діабету слід відрізняти від сільвтрачаючої нефропатії як побічного ефекту фоскарнету, що застосовується для лікування деяких реактивованих герпесвірусних інфекцій [41]. При діенцефальному герпесвірусному енцефаліті з картиною SIADH проти-показаний відарабін — противірусний хіміопрепарат, що може індукувати гіпонатріємію, імітуючи тим самим прояви вірусіндукованого синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону [50]. Слід враховувати, що стійкий больовий синдром шляхом активації

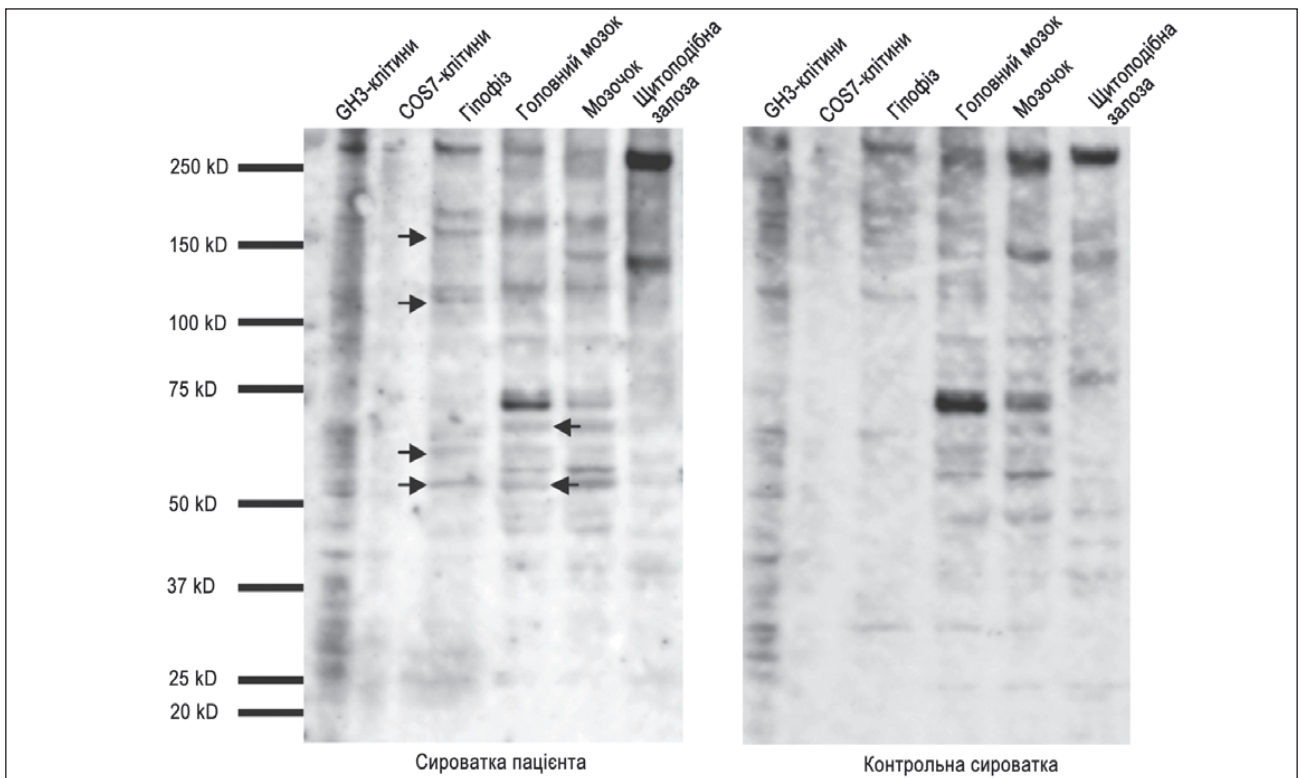


Рисунок 11. Ідентифікація аутоантитіл до антигенів гіпофіза методом ізоелектричного фокусування (позначено стрілками) у пацієнта з аутоімунним енцефалітом діенцефальної локалізації (за Kotada H. зі співавт.)

клітин стовбурового ядра nucleus tractus solitarius може призводити до посилення секреції вазопресину, що слід враховувати при пошуку причини розвитку синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону в пацієнтів із постгерпетичною невралгією після перенесеного оперізуючого герпесу [57].

Діагностика. Особливістю інструментальної діагностики дієнцэфальних уражень герпесвірусної етіології є велика кількість псевдонегативних результатів МРТ головного мозку, що не повинно вводити в оману клініцистів [48]. Вірусну природу гіпоталамічних і/або гіпофізарних уражень підтверджують за даними ПЛР ліквору [48], ідентифікації специфічних ІgМ у цереброспінальній рідині [22], методу парних сироваток [29], аномального індексу сироваткових/лікворних противірусних ІgG (феномену інтрацелюлярного синтезу антигел) і/або визначення олігоклональних смуг імуноглобулінів до збудника [35]. ПЛР сироватки крові і/або клітин крові може підтвердити факт гематогенного шляху проникнення вірусу до ЦНС [37]. Визначення концентрації електролітів у сироватці крові і лікворі, а також вмісту основних гормонів гіпофіза і периферичних ендокринних залоз, що контролюються гіпоталамо-гіпофізарною ділянкою, є облігатним компонентом раціональної діагностики цих форм герпесвірусних нейроінфекцій [21]. Доцільною є паралельна оцінка імунного статусу, зважаючи на опортуністичні властивості герпесвірусів [32].

Лікування. При реактивації альфа-герпесвірусів із залученням структур проміжного мозку слід застосовувати ацикловір у дозі 5–10 мг/кг тричі на добу в/в краплинно з 8-годинними інтервалами протягом 14–21 доби поспіль під контролем ПЛР ліквору (або іншого валідованого тесту) [21]. Натомість дієнцэфальні енцефаліти, зумовлені бета- і гамма-герпесвірусами, лікують за допомогою ганцикловіру в дозі 5–10 мг/кг двічі на

добу в/в краплинно з 12-годинними інтервалами протягом 14–21 доби або фоскарнету в дозі 60–90 мг/кг в/в краплинно у вигляді тривалої інфузії на тлі достатньої гідратації одноразово або у вигляді двох введень, розділених інтервалом 7–14 діб [49]. При синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону важливими є обмеження вживання вільної води, введення 1,5 або 3% гіпертонічного розчину хлориду натрію для компенсації гіпонатріємії [4] та застосування толваптану в дозі 2–15 мг/добу, антагоністу V2-рецепторів вазопресину, для блокування біологічної дії антидіуретичного гормону, що перебуває в надлишку в сироватці крові таких пацієнтів [13]. Натомість при центральному нецукровому діабеті, навпаки, важливими є раціональна регідратація організму, зважаючи на стан зневоднення і гіпернатріємії в цих пацієнтів, та застосування десмопресину в дозі 0,4 мкг/день, що компенсує недостатність антидіуретичного гормону в сироватці крові [21]. При дефіциті тропних гормонів гіпофіза може знадобитися проведення замісної гормональної терапії, наприклад призначення L-тироксину при стані гострого гіпотиреозу внаслідок нестачі ТТГ [55]. Необхідно усунути імуносупресію, що призвела до реактивації герпесвірусу з латентного або реактивованого стану, наприклад призначити високоактивну антиретровірусну терапію при ідентифікації ВІЛ [32] або базисну терапію виявленого первинного імунодефіциту (див. нижче).

Клінічний випадок. Пацієнт Ш., 36 років, звернувся по медичну допомогу до Інституту імунології та алергології з приводу відчуття вираженої слабкості, втомлюваності, зниження працездатності протягом 2 останніх років. До цього спостерігався в різних спеціалістів із діагнозом «синдром хронічної втоми». Напередодні останнього звернення перебував у неврологічному відділенні з діагнозом церебрального арахноїдиту у зв'язку з гіпертермією, відчуттям нездужання, поглибленням

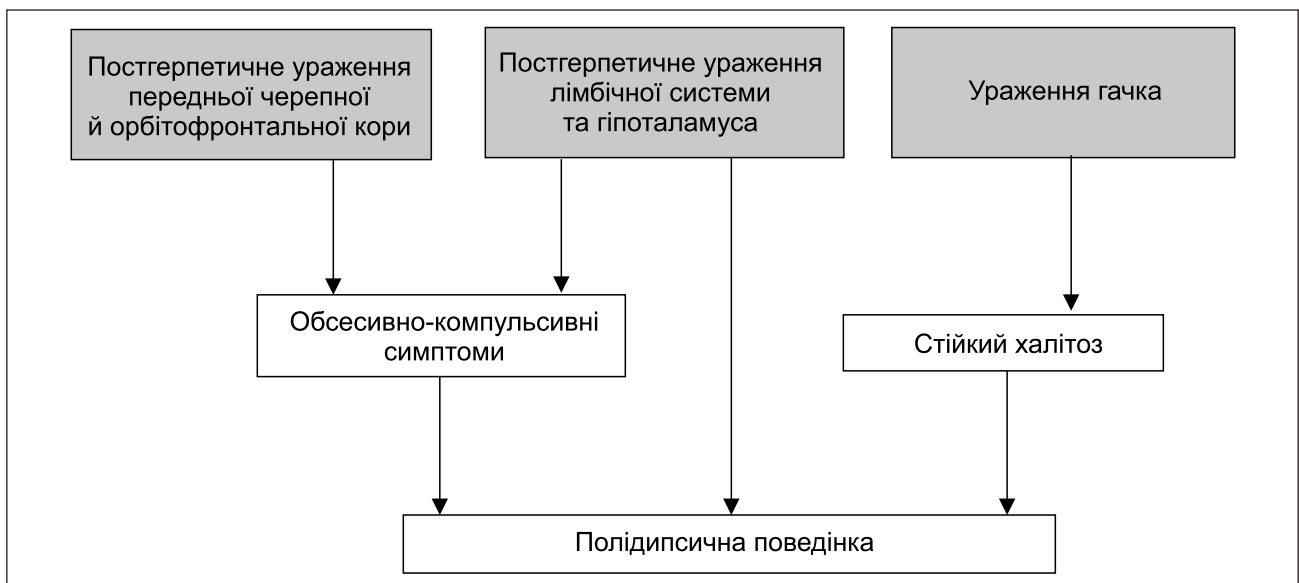


Рисунок 12. Механізм розвитку психогенної полідипсії як наслідок ураження передньої поясної звивини та структур лімбічної системи мозку при герпесвірусному енцефаліті, що можуть імітувати ознаки нецукрового діабету дієнцэфального походження (за Chatterjee S.S. зі співавт.)

слабкості, тяжким цефалгічним синдромом, олігурією, порушеним ритмом сечовипускань. Аналіз досліджень водно-електролітного балансу з виписки з історії хвороби вказує на персистуючу гіпонатріємію та гіпернатріємію протягом 3 тижнів госпіталізації. Був виписаний із відділення при наближенні рівня сироваткової концентрації натрію до нижньої межі норми. Однак вимірювання вмісту вазопресину в сироватці крові на момент звернення показали підвищення концентрації цього гормону щонайменше на 10 % від верхньої межі норми, що вказувало на неповну компенсацію порушень ендокринного статусу. Крім того, пацієнт зазначав зниження лібідо і стан імпотенції, що виникли майже одночасно з водно-електролітними порушеннями.

Вивчення гормонального профілю дозволило ідентифікувати низьку сироваткову концентрацію тестостерону — на рівні 20 % від нижньої межі норми, із чим пов'язали еректильну дисфункцію. Провокаційна проба зі стимуляцією сім'яників, яка проводилася андрологом, демонструвала швидке, однак тимчасове відновлення сироваткової концентрації тестостерону, що вказувало на інтактність функції яєчок і дозволяло говорити про центральний генез ендокринопатії.

МРТ головного мозку в конвенційних режимах із прицілним виведенням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки демонструвала невелику зону посилення сигналу в режимі FLAIR у нейрогіпофізі і більше за розміром гіперінтенсивне вогнище в аденогіпофізі (рис. 13). Зіставлення нейровізуалізаційних даних із клінічною симптоматикою дозволило вважати вогнище в задньому гіпофізі відповідальним за синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, а вогнище в передньому гіпофізі — за дефіцит гонадотропних гормонів, що призвів до зниження сироваткової концентрації тестостерону внаслідок вторинної гіпофункції периферичних ендокринних залоз.

ПЛР клітин крові з видоспецифічними праймерами герпесвірусів різних видів, боррелій, ентеровірусів, аденовірусу, токсоплазми, вірусу кору і червінки, вірусних гепатитів А, В, С, D, G і ТТ дозволила ідентифікувати ДНК вірусу герпесу 6-го типу, що вказувало на стан вірусемії. Ці дані дозволили говорити про гематогенну дисемінацію вірусу зі слинних залоз до структур проміжного мозку через дієнцезфальну зону фізіологічно підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра.

Оскільки HHV-6 є опортуністичним агентом, що зазнає реактивації з формуванням стану вірусемії переважно в імуноскомпрометованих осіб, була проведена оцінка імунного статусу. У пацієнта не було очевидних причин вторинної імуносупресії. Тести на ВІЛ були негативними. Дані імунограми демонстрували лише одне суттєве порушення — дефіцит мієлопероксидази фагоцитів з активністю мікробіцидного ферменту на рівні 9 ум.од. при нормі 18–21 ум.од. У зв'язку з цим проведено відповідне генетичне тестування та ідентифіковано заміну G/A у позиції 463-го гена MPO (рис. 14). Це дозволило говорити про первинний дефіцит мієлопероксидази фагоцитів як причину тривалого реактивованого стану HHV-6.

Клінічний діагноз. Первинний парціальний дефіцит мієлопероксидази фагоцитів (G/A 463 MPO het): хронічна реактивована HHV-6-інфекція (ПЛР кров+) із картиною синдрому хронічної втоми з розвитком енцефаліту дієнцезфальної локалізації із залученням нейрогіпофізу з картиною синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону й аденогіпофіза з центральною формою набутого гіпогонадізму.

Пацієнт отримав лікування валіновим ефіром ганцикловіру в дозі 450 мг двічі на добу протягом 3 місяців поспіль до повного усунення ДНК HHV-6 із клітин крові за даними ПЛР. Проводилася замісна терапія препаратом тестостерону протягом 1 року, що призвела до швидкого відновлення лібідо і потенції вже протягом перших тижнів лікування. Через 1 рік замісну гормональну терапію відмінили у зв'язку з ознаками відновлення належної роботи гіпоталамо-гіпофізарної осі. З приводу дефіциту мієлопероксидази фагоцитів пацієнт отримував препарат рекомбінантного гамма-інтерфе-

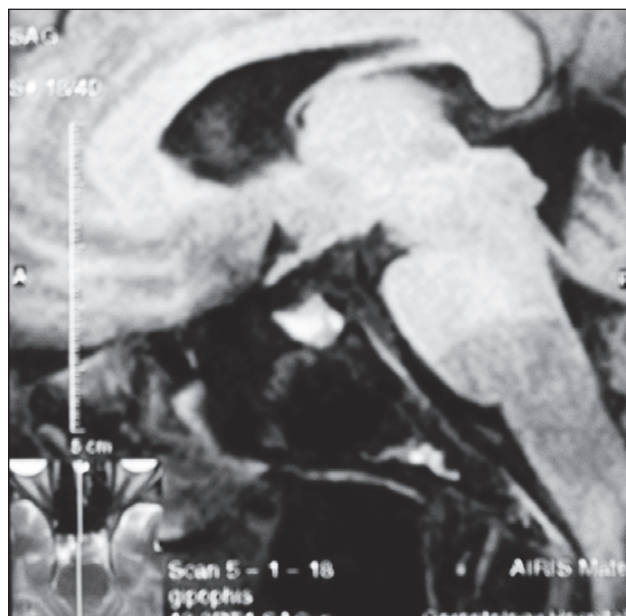


Рисунок 13. МР-картина дієнцезфального HHV-6-енцефаліту з ураженням переднього і заднього гіпофіза та проявами гіпогонадізму і синдрому неадекватної продукції антидіуретичного гормону в пацієнта з первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів (власне спостереження)

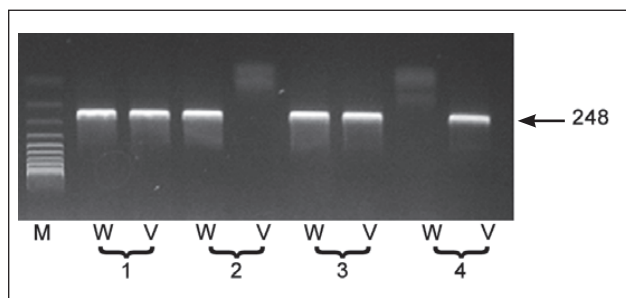


Рисунок 14. Поліморфізм G463A (rs 2333227) гена мієлопероксидази в пацієнта Ш.

рону людини в дозі 1 млн МО в/м через день на ніч протягом 6 місяців поспіль згідно з чинним національним протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із первинним дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів [1, 2] із відновленням активності мікробіцидного ферменту в крові вже на третьому місяці імунотерапії.

Висновки. Дієнцезальні ураження герпесвірусної етіології — тяжкі, потенційно небезпечні для життя форми нейроінфекції, що призводять до формування низки гострих ендокринопатій, про які мають бути належним чином поінформовані неврологи, нейрохірурги, ендокринологи та спеціалісти з інтенсивної терапії.

Герпесвіруси майже усіх видів можуть викликати ураження структур проміжного мозку людини в різних комбінаціях із розвитком різних за тяжкістю і формою ендокринних порушень. Дієнцезальні енцефаліти герпесвірусної етіології можуть бути ізольованими синдромами або поєднуватися з іншими формами нейроінфекції, формуючи комбіновані ураження. Такі ускладнення виникають здебільшого в імуноскомпрометованих пацієнтів, однак існують повідомлення про розвиток подібних форм нейроінфекції в осіб із нормальним імунним статусом.

Найтипівішими є розлади водно-електролітного балансу у зв'язку із синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону та центральною формою нецукрового діабету. Існують видові відмінності в характері дієнцезальних уражень при реактивації герпесвірусів. Якщо HSV-1 тяжіє до формування тяжких уражень зі станом гіпопітуїтаризму, пангіпопітуїтаризму або гіпоталамогіпофізарної недостатності з формуванням центральної форми нецукрового діабету та поліендокринопатії, зумовленої недостатністю периферичних ендокринних залоз, активність яких контролюється гіпофізом, то при інших герпесвірусних інфекціях переважним є розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону у зв'язку вибіркоким залученням нейрогіпофіза або гіпоталамуса і м'якшою цитопатичною дією збудника на клітини проміжного мозку ЦНС.

У лікуванні дієнцезальних енцефалітів герпесвірусної етіології застосовують противірусні хіміопрепарати з групи ациклічних аналогів нуклеозидів із врахуванням видової чутливості вірусів, заходи з корекції порушень водно-електролітного балансу та замісну гормональну терапію для компенсації гіпофункції периферичних ендокринних залоз, що контролюються гіпофізом. Імуноскомпрометовані пацієнти додатково потребують проведення заходів з усунення порушень імунного статусу.

Дана оглядова стаття з презентацією типового клінічного випадку покликана звернути увагу медичної спільноти до проблеми дієнцезальних енцефалітів герпесвірусної етіології в Україні, діагностика яких все ще залишається недостатньою.

Список літератури

1. Мальцев Д.В. Ефективність довготривалої безперервної імунomodуючої терапії за допомогою рекомбінантного гамма-інтерферону у пацієнтів з клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази нейтрофілів. *Імунологія та алергологія*. 2015. № 1. С. 44-53.

2. Мальцев Д.В. зі співавт. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дефіцит мієлопероксидази нейтрофілів». *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. 2017. № 1(98). С. 44-52.

3. Мальцев Д.В., Казмірчук В.Є., Євтушенко С.К. До питання сучасної клініко-вірусологічної класифікації герпесвірусних нейроінфекцій. *Международный неврологический журнал*. 2012. № 2(48). С. 14-28.

4. Arzuaga J.A., Estirado E., Roman F. et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and herpes zoster infection: 1. Report of this association in a patient suffering from AIDS. *Nephron*. 1994. Vol. 68(2). P. 262-264.

5. Au W.Y., Ma S.Y., Cheng V.C. et al. Disseminated zoster, hyponatraemia, severe abdominal pain and leukaemia relapse: recognition of a new clinical quartet after bone marrow transplantation. *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 149(4). P. 862-865.

6. Bassi V., Fattoruso O., Santinelli C. Localized herpes zoster infection: a rare cause of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Oxf. Med. Case Reports*. 2017. Vol. 2017(11). omx065.

7. Bruyn G.A., Schelfhout L.J. Transient syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with infectious mononucleosis and pure red cell aplasia. *Neth. J. Med.* 1986. Vol. 29(5). P. 167-169.

8. Canton A., Simo R., Mesa J. Central diabetes insipidus: a complication of herpes simplex encephalitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996. Vol. 61(3). P. 325-326.

9. Chatterjee S.S., Ghosal S., Das S., Gowda G.S. "Mind, body, and water!" — Postherpetic polydipsia masquerading as obsessive-compulsive disorder. *Indian. J. Psychiatry*. 2018. Vol. 60(4). P. 504-506.

10. Csire M., Mikala G., Jákó J. et al. Persistent long-term human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in a patient with langerhans cell histiocytosis. *Pathol. Oncol. Res.* 2007. Vol. 13(2). P. 157-160.

11. Dhawan S.S. Herpes zoster ophthalmicus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am. J. Med. Sci.* 2007. Vol. 333(1). P. 56-57.

12. Drakos P., Weinberger M., Delukina M. et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) preceding skin manifestations of disseminated varicella zoster virus infection post-BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1993. Vol. 11(5). P. 407-408.

13. Foppiani L. SIADH with Severe Hyponatremia in an Elderly Man with Herpes Zoster Infection: A Causal or Casual Association? *Intern. Med.* 2018. Vol. 57(23). P. 3393-3398.

14. Fujimaki K., Mori T., Kida A. et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int. J. Hematol.* 2006. Vol. 84(5). P. 432-437.

15. Furuta E., Yasuda M., Yoshioka K. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in elderly patients with rheumatoid arthritis associated with infections: report of two cases. *Intern. Med.* 1996. Vol. 35(6). P. 478-481.

16. Gabriele G., Raimondi A. Probable ADH inappropriate secretion syndrome in varicella. *Pediatr. Med. Chir.* 1990. Vol. 12(1). P. 57-95.

17. Gea J., Torres A., Blesa R. Herpes encephalitis and inadequate secretion of antidiuretic hormone. *Arch. Neurobiol. (Madr)*. 1986. Vol. 49(1). P. 40-45.

18. Gribetz A.R., Kasen L., Teirstein A.S. Respiratory distress, pericarditis and inappropriate antidiuretic hormone secretion in a pa-

- tient with infectious mononucleosis and Gaucher's disease. *Mt. Sinai J. Med.* 1980. Vol. 47(6). P. 589-591.
19. Harberts E., Yao K., Wohler J.E. et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011. Vol. 108(33). P. 13734-13739.
20. Hudspeth M., Brown E., Ragucci D. et al. Severe pruritus and hypothermia as the primary manifestations of human herpes virus-6 encephalitis after pediatric cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012. Vol. 47(1). P. 153-154.
21. Ickenstein G.W., Klotz J.M., Langohr H.D. Virus encephalitis with symptomatic Parkinson syndrome, diabetes insipidus and panhypopituitarism. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1999. Vol. 67(10). P. 476-481.
22. Kageyama Y., Nakamura M., Sato A. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with Ramsay Hunt syndrome: report of a case and review of the literature. *Jpn. J. Med.* 1989. Vol. 28(2). P. 219-222.
23. Kawaguchi T., Takeuchi M., Kawajiri C. et al. Severe hyponatremia caused by syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone developed as initial manifestation of human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis after unrelated bone marrow transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2013 Apr. Vol. 15(2). E. 54-57.
24. Kawamoto S., Hatanaka K., Imakita M., Tamaki T. Central diabetes insipidus in an HHV6 encephalitis patient with a posterior pituitary lesion that developed after tandem cord blood transplantation. *Intern. Med.* 2013. Vol. 52(10). P. 1107-1110.
25. Keuneke C., Anders H.J., Schlöndorff D. Adipsic hyponatremia in two patients with AIDS and cytomegalovirus encephalitis. *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33(2). P. 379-382.
26. Komada H., Yamamoto M., Okubo S. et al. A case of hypothalamic panhypopituitarism with empty sella syndrome: case report and review of the literature. *Endocr. J.* 2009. Vol. 56(4). P. 585-589.
27. Kucukardali Y., Solmazgul E., Terekeci H. et al. Herpes zoster ophthalmicus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intern. Med.* 2008. Vol. 47(5). P. 463-465.
28. Kupari M., Pelkonen R., Valtonen V. Post-encephalitic hypothalamic-pituitary insufficiency. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1980. Vol. 94(4). P. 433-438.
29. Kuriki A., Ishihara K., Satoh H. et al. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone associated with limbic encephalitis due to herpes simplex virus infection — a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2008. Vol. 48(3). P. 184-190.
30. Lai C.C., Huang W.C., Cheng S.N. et al. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2008. Vol. 12(1). P. 99-104.
31. Locatelli C., Vergine G., Ciambra R. et al. Kluver Bucy syndrome and central diabetes insipidus: two uncommon complications of herpes simplex encephalitis. *Pediatr. Med. Chir.* 2003. Vol. 25(6). P. 442-446.
32. Madhoun Z.T., DuBois D.B., Rosenthal J. et al. Central diabetes insipidus: a complication of herpes simplex type 2 encephalitis in a patient with AIDS. *Am. J. Med.* 1991. Vol. 90(5). P. 658-659.
33. Matà S., Guidi S., Nozzoli C. et al. Human herpesvirus 6-associated limbic encephalitis in adult recipients of unrelated umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008. Vol. 42(10). P. 693-695.
34. Maze S.S., Klaff L.J., Yach D. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in association with herpes zoster of the chest wall. A case report. *S. Afr. Med. J.* 1983. Vol. 63(19). P. 735-736.
35. McKendall R.R., Sadiq S.A., Calverley J.R. Unusual manifestations of Epstein-Barr virus encephalomyelitis. *Infection.* 1990. Vol. 18(1). P. 33-35.
36. Mori I., Goshima F., Ito H. et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology.* 2005. Vol. 334(1). P. 51-58.
37. Morinaga Y., Abe I., Minamikawa T. et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome induced by salazosulfapyridine combined with SIADH caused by interstitial pneumonia. *Drug. Discov. Ther.* 2019. Vol. 13(4). P. 232-238.
38. Moses A.M., Thomas D.G., Canfield M.C., Collins G.H. Central diabetes insipidus due to cytomegalovirus infection of the hypothalamus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical, pathological, and immunohistochemical case study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88(1). P. 51-54.
39. Mouallem M., Friedman E., Rubinstein E. Inappropriate antidiuretic hormone secretion with infectious mononucleosis. *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 311(4). P. 262.
40. Mrad L., Moustakas A., Fuino R., Waheed W. Severe presentation of antibody-negative, postinfectious steroid-responsive encephalitis and atonic bladder after herpes simplex encephalitis. *BMJ Case Rep.* 2019. Vol. 12(7). pii: e230005.
41. Navarro J.F., Quereda C., Quereda C. et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 27(3). P. 431-434.
42. Ohara F., Kobayashi Y., Akabane D. et al. Abdominal pain and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as a manifestation of visceral varicella zoster virus infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2007. Vol. 82(5). P. 416.
43. Ozisik L., Tanriover M.D., Saka E. Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Intern. Med.* 2016. Vol. 55(10). P. 1393-1396.
44. Rademakers R.P., Verkijk A., van Hoogenhuijze J., de Graaf P. Polyradiculoneuritis and inappropriate ADH secretion in infectious mononucleosis. *Neth. J. Med.* 1990. Vol. 36(5-6). P. 252-254.
45. Rollino C., Balbiano R., Caramello P., Roccatello D. The use of tolvaptan in a case of severe hyponatremia in SIADH during meningitis. *G. Ital. Nefrol.* 2013. Vol. 30(6). pii: gin/30.6.8.
46. Rovit R.L., Sigler M.H. Hyponatremia with Herpes Simplex Encephalitis. Possible Relationship of Limbic Lesions and Adh Secretion. *Arch. Neurol.* 1964. Vol. 10. P. 595-603.
47. Sato H., Kamoi K., Saeki T. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and thrombocytopenia caused by cytomegalovirus infection in a young immunocompetent woman. *Intern. Med.* 2004. Vol. 43(12). P. 1177-1182.
48. Scheinplflug K., Schalk E., Reschke K. et al. Diabetes insipidus due to herpes encephalitis in a patient with diffuse large cell lymphoma. A case report. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006. Vol. 114(1). P. 31-34.
49. Seeley W.W., Marty F.M., Holmes T.M. et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology.* 2007. Vol. 69(2). P. 156-165.
50. Semel J.D., McNerney J.J. Jr. SIADH during disseminated Herpes varicella-zoster infections: relationship to vidarabine therapy. *Am. J. Med. Sci.* 1986. Vol. 291(2). P. 115-118.
51. Shimura N., Kim H., Sugimoto H. et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone as a complication of human herpesvirus-6 infection. *Pediatr. Int.* 2004. Vol. 46(4). P. 497-498.

52. Tasaka T., Matsuhashi Y., Sadhira K. et al. Diabetes insipidus following HHV-6 encephalitis after cord blood transplantation in acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2009. Vol. 33(1). P. 202-204.

53. Toriumi N., Kobayashi R., Yoshida M. et al. Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 36(5). P. 379-383.

54. Torres A.M., Kazee A.M., Simon H. et al. Central diabetes insipidus due to herpes simplex in a patient immunosuppressed by Cushing's syndrome. *Endocr. Pract.* 2000. Vol. 6(1). P. 26-28.

55. Vesely D.L., Mastrandrea P., Samson C. et al. Post-herpes encephalitic anterior pituitary insufficiency with hypo-

thermia and hypotension. *Am. J. Med. Sci.* 2000. Vol. 320(4). P. 273-277.

56. Victoria N., Phan T., Agarwal K. A Systematic Review of Sodium Disorders in HHV-6 Encephalitis. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 2020. pii: S1083-8791(20)30056-2.

57. Wang C.C., Shiang J.C., Chen J.T., Lin S.H. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with localized herpes zoster ophthalmicus. *J. Gen. Intern. Med.* 2011. Vol. 26(2). P. 216-220.

Отримано/Received 01.02.2020

Рецензовано/Revised 08.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2020 ■

Мальцев Д.В.

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Диэнцефальные поражения головного мозга герпесвирусной этиологии у людей: обзор литературы и клинический случай (часть II)

Резюме. Данный научный обзор посвящен анализу результатов клинических исследований и сообщений о клинических случаях из наукометрических электронных баз данных рецензируемых периодических изданий PubMed и Embase и собственного архива автора, посвященных герпесвирусным поражениям диэнцефального отдела головного мозга с избыточным или комбинированным вовлечением гипоталамуса и/или гипофиза. Подробно рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза болезни, семиотики клинических проявлений нейроинфекции в зависимости от вида вируса и механизма его проникновения в центральную нервную систему, валидированных подходов к диагностике, принципов проведения дифференциальной диагностики, механизмов формирования типичных осложнений и методов рациональной терапии. В конце статьи приведено описание типичного клинического случая в соответствии с представленной темой из собственной медицинской практики автора. В частности, речь идет о развитии диэнцефального энцефалита HHV-6-этиологии у пациента в возрасте 36 лет с первичным дефицитом миелопероксидазы фагоцитов (G/A 463 MPO het). Отмечалось поражение заднего гипо-

физа с картиной синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона и переднего гипофиза с проявлениями центральной формы приобретенного гипогонадизма. Были проведены противовирусное лечение валганцикловиром в дозе 450 мг дважды в сутки перорально на протяжении 3 месяцев для подавления репродукции HHV-6, заместительная терапия препаратом тестостерона в течение 1 года для устранения проявлений гипогонадизма до момента восстановления функции гипоталамо-гипофизарной оси и базисная иммунотерапия первичного дефицита миелопероксидазы фагоцитов препаратом рекомбинантного гамма-интерферона человека в дозе 1 млн МЕ в/м через день на ночь в течение 6 месяцев подряд для восстановления активности указанного микробицидного фермента в крови в соответствии с национальным протоколом оказания медицинской помощи пациентам с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов. Отмечалось полное выздоровление пациента без определенных остаточных явлений.

Ключевые слова: диэнцефальный энцефалит; герпесвирусы; дефицит миелопероксидазы; синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; обзор

D.V. Maltsev

Institute of Experimental and Clinical Medicine at the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Diencephalic brain lesions of herpesvirus etiology in humans: a literature review and a clinical case

Abstract. This research review focuses on the analysis of clinical trial results and case reports from scientometric electronic databases of peer-reviewed journals PubMed and Embase and the author's own archive on herpesvirus lesions of the diencephalic brain with selective or combined hypothalamus and/or hypophysis involvement. Issues of etiology and pathogenesis of the disease, semiotics of clinical manifestations of neuroinfection depending on the type of virus and mechanism of its penetration into the CNS, validated approaches to diagnosis, principles of differential diagnosis, mechanisms of formation of typical complications and methods of rational therapy are considered in detail. At the end of the article, a typical clinical case is described following the presented topic from the author's own medical practice. In particular, the development of the diencephalic encephalitis of HHV-6 etiology in a 36-year-old patient with a primary deficiency of myeloperoxidase phagocytes (G/A 463 MPO het) is considered. There was a lesion of the poste-

rior pituitary with a picture of the syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone and anterior pituitary with manifestations of the central form of acquired hypogonadism. Antiviral treatment with valganciclovir at a dose of 450 mg twice daily orally for 3 months to suppress the reproduction of HHV-6, substitution therapy with testosterone for 1 year to eliminate the manifestations of hypogonadism until the restoration of hypothalamic-hypophysis axis and background immunotherapy with human interferon-gamma at a dose of 1 million IU day after day IM overnight for 6 consecutive months to restore the activity of the specified microbicidal enzyme in blood according to the National protocol of medical care to patients with a myeloperoxidase deficiency of phagocytes. There was complete recovery of the patient without certain residual defects.

Keywords: diencephalic encephalitis; herpesviruses; myeloperoxidase deficiency; syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone; review

Пам'яті професора Є.Г. Дубенка

13 серпня 2020 року пішов з життя доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України Євген Григорович Дубенко.

Є.Г. Дубенко народився 22 травня 1929 року в с. Потоки Полтавської області. Шкільні роки минули в м. Краснограді Харківської області.

Після закінчення з відзнакою в 1954 році Харківського медичного інституту Є.Г. Дубенко продовжив навчання в клінічній ординатурі на кафедрі нервових хвороб. З 1956 по 1962 рік він асистент кафедри, у 1962–1969 рр. — доцент, із 1970 по 1971 рік — професор, а з 1971 по 2002 рік — завідувач кафедри нервових хвороб Харківського державного медичного університету. Останніми роками працював професором кафедри клінічної неврології, психіатрії і наркології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, професором-консультантом з неврології в університетській клініці Харківського національного медичного університету.

Протягом 12 років (з 1969 по 1981 рік) Є.Г. Дубенко був деканом лікувального факультету Харківського медичного університету. Лікувальний факультет посідав провідні місця з успішності, наукової студентської роботи, спорту, самодіяльності. Випускники лікувального факультету тих років стали відомими вченими, організаторами науки й вищої освіти.

Наукову діяльність Є.Г. Дубенка завжди відзначала широта наукових інтересів, фундаментальність, глибина і сучасний рівень досліджень. Є.Г. Дубенко є піонером створення в Україні вчення про ранню судинну патологію мозку і профілактичної ангіоневрології. Його роботи, розпочаті в 60-ті роки, отримали широкий розвиток у багатьох регіонах країни. У процесі наукових досліджень розроблені принципи ранньої діагностики, первинної

і вторинної профілактики гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу. Саме за цей цикл робіт, поданий у 2 монографіях, присвячених початковому атеросклерозу судин головного мозку, і численних наукових публікаціях, учений був удостоєний Державної премії України. Є.Г. Дубенко

був генератором наукових ідей. Широкий діапазон наукових поглядів дозволив розробляти багато перспективних напрямків у неврології, які продовжили його учні. До них належить соматоневрологія, особливо розділ нейроендокринології. Уперше в Україні описані неврологічні синдроми гіпотиреозу, гормональних спондилопатій. Уперше в Україні під керівництвом Є.Г. Дубенка почали розроблятися неврологічні аспекти деменцій різного генезу. Також уперше в Україні під його керівництвом розпочато дослідження з нейроепідеміології, вивчена порівняльна епідеміологія паркінсонізму в гірських і рівнинних областях Киргизії та деяких областях України, поширеність атеросклерозу серед

людей різних професій і в різних регіонах України. Важливим напрямком наукової діяльності Є.Г. Дубенка було вивчення механізмів розвитку епілепсії, біохімічних основ формування епілептичного вогнища і методів терапії, спрямованих на підвищення протисудомних захисних механізмів мозку.

Євген Григорович Дубенко — один з яскравих представників великої школи радянської неврології. Він був членом президії Всесоюзного товариства неврологів і психіатрів. Був членом комітету з освіти Всесвітньої федерації неврологів, членом Європейської федерації неврологічних товариств, нагороджений спеціальним сертифікатом президента Всесвітньої неврологічної федерації проф. Тула за видатні заслуги в галузі неврології (1999 г.). Професор Є.Г. Дубенко представляв українську неврологічну науку на численних всесвітніх і європейських



конгресах (Швейцарія (1971), Нідерланди (1977), Німеччина (1979, 1980, 1985, 1986, 1989), Австрія (1979, 1989, 1991), Франція (1993, 1998), Канада (1993), США (1992, 1998), Аргентина (1997), Італія (1996), Велика Британія (2001), Греція (2005), Бельгія (2007) тощо).

Є.Г. Дубенко — автор понад 250 наукових праць, у тому числі 5 монографій, підручника і навчальних посібників для лікарів і студентів, під його керівництвом підготовлені 6 докторських і 40 кандидатських дисертацій.

Є.Г. Дубенко був прекрасним педагогом. Його чудові лекції, клінічні розбори й обходи із захопленням і вдячністю згадуються багатьма поколіннями учнів. Талант клініциста, педагога, вченого дозволив професорові Є.Г. Дубенку створити велику школу лікарів-неврологів. Його учні працюють не тільки в Україні, але й далеко за її межами (США, Німеччина, Греція, Кіпр, Сирія, Ізраїль, Йорданія, Ірак, Індія, Ліван, Непал та ін.). Свою багатогранну науково-дослідну, науково-педагогічну діяльність Є.Г. Дубенко поєднував з науково-організаційною діяльністю. Останні 30 років він очолював Харківське обласне

науково-медичне товариство неврологів, на засідання якого регулярно збиралася вчені-неврологи й практичні лікарі міста Харкова та області. Кілька поколінь неврологів України вважають його своїм учителем.

Євген Григорович завжди багато часу приділяв лікувальній, науковій діяльності й консультативній роботі. Лекції Євгена Григоровича були завжди актуальні, висококваліфіковані й наповнені науковою новизною. До особливих заслуг Євгена Григоровича варто віднести той факт, що він виховав двох докторів медичних наук і професорів (син Андрій Євгенович і дочка Ольга Євгенівна), які продовжують справу батька й відкривають нові розділи в клінічній неврології.

За заслуги в галузі клінічної медицини Є.Г. Дубенко був нагороджений орденом Української Православної церкви Преподобного Агапіта Печерського I і II ступеня. До останніх днів він активно займався викладацькою роботою зі студентами, продовжував консультувати пацієнтів.

Світла пам'ять про вчителя, колегу, друга залишиться в багатьох поколіннях неврологів України. ■

Majid Fotuhi^{a, b}, Ali Mian^c, Somayeh Meysami^d, Cyrus A. Raji^{c, e}

^aNeuroGrow Brain Fitness Center, McLean, VA, USA

^bJohns Hopkins Medicine, Baltimore, MD, USA

^cNeuroradiology Section, Mallinckrodt Institute of Radiology at Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

^dDepartment of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

^eDepartment of Neurology, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

Нейробиологія COVID-19

Резюме. Аносмія, інсульт, параліч, порушення функцій черепних нервів, енцефалопатія, делірій, менінгіт і судоми є деякими з неврологічних ускладнень у пацієнтів із коронавірусною хворобою-19 (COVID-19), викликаною новим коронавірусом-2 (SARS-Cov2). Залишається проблемою встановити, у яких випадках неврологічні порушення при COVID-19 викликані самим SARS-Cov2, надмірною цитокіновою відповіддю, яку він запускає, і/або є результатом гіперкоагуляції і тромбоутворення в кровоносних судинах усього організму й мозку. У цій статті ми зробимо огляд матеріалів, де згадуються неврологічні прояви в пацієнтів з COVID-19, у тому числі гострі неврологічні симптоми (наприклад, інсульт), навіть без типових респіраторних симптомів, таких як лихоманка, кашель або задишка. Також ми обговоримо різні нейробиологічні процеси й механізми в головному мозку, черепних нервах, периферичних нервах і м'язах, що можуть лежати в основі зв'язку між SARS-Cov2 і COVID-19. Нарешті, ми пропонуємо базову класифікаційну схему NeuroCovid, що об'єднує ці концепції і виділяє деякі питання, які потребують вирішення в клінічній практиці в даний момент, і довгострокові наслідки COVID-19, такі як депресія, obsесивно-компульсивний розлад, безсоння, зниження когнітивних функцій, прискорене старіння, хвороба Паркінсона або хвороба Альцгеймера в майбутньому. При цьому ми маємо намір надати базис для майбутніх гіпотез і досліджень щодо взаємодії SARS-Cov2 і нервової системи.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера; аносмія; цереброваскулярна патологія; COVID-19; цитокіни; SARS-Cov2; судоми; васкуліт

Вступ

Коронавірус-2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-Cov2), — це новий бета-коронавірус, який викликає різні симптоми, відомі як коронавірусна хвороба (COVID-19) [1]. Збільшується число спостережень, у яких висловлюються припущення, що симптоми COVID-19 включають широкий спектр неврологічних проявів [2–5]. На початку коронавірусної пандемії лікування пацієнтів з COVID-19 було зосереджене на лікуванні гарячки, кашлю, задишки й дихальної недостатності. Однак стає все більш очевидним, що SARS-Cov2 може сприяти виникненню низки неврологічних порушень, що включають аносмію, судоми, інсульт, сплутаність свідомості, енцефалопатію і повний параліч [6, 7]. До 20 % пацієнтів із COVID-19, яким потрібна госпіталізація до відділень інтенсивної терапії через неврологічні порушення, і пацієнти з COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) мають неврологічний

дефіцит і більш високий ризик смерті [8, 9]. Пацієнти, які виписуються з ВІТ, оскільки в них закінчуються респіраторні симптоми, мають потенційно більш високий ризик виникнення довгострокових резидуальних нейропсихіатричних і нейрокогнітивних станів, включно з депресією, obsесивно-компульсивним розладом, психозом, хворобою Паркінсона і хворобою Альцгеймера [10, 11].

У даному огляді ми узагальнимо опубліковані дані про пацієнтів з COVID-19 із різними неврологічними симптомами з акцентом на наше сучасне розуміння патофізіології того, як SARS-Cov2 впливає на центральну й периферичну нервову систему. Ми також розглянемо питання впливу коронавірусної пандемії на пацієнтів з хворобою Альцгеймера або іншими неврологічними захворюваннями. Також ми обговоримо, як неінфіковані люди можуть стати більш стійкими до короткострокового й довгострокового впливу SARS-Cov2 у разі зараження цим ві-

русом у майбутньому. Нарешті, ми підкреслимо важливість виявлення пацієнтів, у яких є неврологічні симптоми без типових симптомів COVID-19, щоб знизити ризик поширення вірусу в стаціонарних і/або амбулаторних неврологічних відділеннях.

Неврологічні симптоми в пацієнтів із COVID-19

Дослідження, присвячені аносмії та агевзії

У клінічному випадку, описаному в Ірані, на МРТ у пацієнта з COVID-19, що дебютує гострою аносмією, стан слизової оболонки носа був у межах норми (без застійних явищ) і обсяг нюхових цибулин з двох сторін також був у нормі [16]. Дисфункція нюху й смаку значно поширена в пацієнтів з COVID-19 у країнах Європи [17–19]. Lechien і співавт. виявили, що серед 417 пацієнтів з COVID-19 легкої і середньої тяжкості у 85,6 % було порушення нюху, а у 88,0 % — смакові порушення [19]. Серед 59 пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 у лікарню в Італії, 33,9 % повідомили про порушення або нюху, або смаку, а 18,6 % повідомили про наявність обох цих порушень [20]. Серед 202 пацієнтів із легкими симптомами COVID-19 в іншій лікарні в Італії 64,4 % мали порушення нюху або смаку [18]. Однак серед 214 пацієнтів, госпіталізованих у Китаї (м. Ухань) із тяжкими або легкими симптомами COVID-19, тільки 5,1 і 5,6 % мали погіршення нюху або смаку; ці порушення найчастіше зустрічалися серед пацієнтів із легкою формою COVID-19, ніж у пацієнтів із тяжкою COVID-19 (6–7 % проти 3,0 %) [6].

Дослідження, присвячені цереброваскулярним захворюванням

Утворення дрібних і великих тромбів, як у головному мозку, так і в багатьох інших органах, було зареєстровано в значній кількості пацієнтів з COVID-19. У дослідженні Li і співавт. 13 із 221 пацієнта з COVID-19 мали ознаки цереброваскулярних захворювань, підтвержені методами нейровізуалізації [21]. У більшості пацієнтів були ішемічні інфаркти як дрібних, так і великих артеріальних судин. В одного пацієнта був тромбоз церебральних вен, що підтверджено КТ-венограмою, і в одного пацієнта був внутрішньочерепний крововилив, підтверджений КТ голови. У дослідженні Мао і співавт. з 214 пацієнтів з COVID-19 у п'яти пацієнтів були ішемічні інсульти і в одного пацієнта був внутрішньочерепний крововилив [6]. У більшості пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями (та іншими неврологічними порушеннями) в цьому дослідженні були тяжкі симптоми COVID-19. Однак двоє із шести пацієнтів надійшли в лікарню з ознаками інсульту, але спочатку не мали респіраторних симптомів, які змусили б лікарів підозрювати наявність COVID-19 [6].

Інше дослідження Oxley і співавт. також продемонструвало, що в молодих здорових людей можуть розвиватися інсульти з класичними симптомами

COVID-19, такими як кашель або лихоманка, або без них [22]. У дослідженні повідомлялося про 39-річного чоловіка без симптомів COVID-19, у якого розвинулися геміплегія, атаксія і порушення свідомості. МРТ головного мозку показала наявність оклюзії правої задньої мозкової артерії. Пацієнту була проведена церебральна ангіографія і процедура вилучення тромбу з подальшою антиагрегантною терапією аспірином. Він був переведений у реанімацію і знаходився в критичному стані. В іншого пацієнта, 37-річного чоловіка, розвинулися правобічна геміплегія і порушення свідомості, також без будь-яких симптомів COVID-19. МРТ показала наявність оклюзії лівої середньої мозкової артерії. Пацієнту було виконано вилучення тромбу, після чого був призначений апіксабан. Пацієнт швидко одужав і був виписаний з лікарні.

Судоми або енцефалопатія

Є кілька повідомлень про випадки, коли пацієнти з COVID-19 були госпіталізовані з гарячкою, ригідністю потиличних м'язів, сплутаністю свідомості, змінами психічного статусу і/або судомами. Наприклад, Filtov і співавт. описали клінічний випадок 74-річної жінки, яка надійшла до лікарні з гарячкою, кашлем і сплутаністю свідомості [23]. На комп'ютерній томографії у неї були виявлені старі великі вогнища інсультів у лівій скроневій частці, але нових вогнищ інсульту не було. Moriguchi і співавт. повідомили про випадок, коли 24-річний чоловік надійшов у відділення невідкладної допомоги з головним болем, ригідністю потиличних м'язів, судомами і втратою свідомості [24]. МРТ головного мозку пацієнта показало гіперденсивне вогнище в правій скроневій частці й гіпокампі, а також у стінці нижнього рога правого шлуночка. ПЛР-аналізи мазка з носа й цереброспінальної рідини (ЦСР) на SARS-Cov2 були позитивними. Була проведена підтримуюча терапія, у подальшому стан пацієнта значно покращився, але було відзначено, що в нього розвинулася ретроградна амнезія і він не пам'ятав події, пов'язані з початком пандемії COVID-19 (особисте спілкування з доктором Moriguchi). Pouyadjі і співавт. повідомили про випадок 58-річної жінки, яка надійшла до лікарні в Детройті з кашлем, гарячкою і сплутаністю свідомості. Картина МРТ у неї відповідала діагнозу гострого некротичного (геморагічного) енцефаліту [25]. Duong і співавт. описали клінічний випадок 41-річної жінки з COVID-19, яка була госпіталізована з головним болем, гарячкою, дезорієнтацією, судомами й галюцинаціями [26]. КТ голови і аналіз цереброспінальної рідини в неї були без патології. Yin і співавт. навели спостереження ще одного пацієнта, 64-річного чоловіка з COVID-19, який надійшов до лікарні з гострим початком летаргії, дратівливістю, дисоційованим мовленням і сплутаністю свідомості. Результати КТ голови і аналіз ЦСР патології не виявили [27]. Мао і співавт. повідомили, що серед 214 пацієнтів, госпіталізованих із тяжкою формою COVID-19, у 14,8 %

мало місце порушення свідомості та в одного пацієнта були судоми [6].

У дослідженні пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії з тяжким перебігом COVID-19 і гострим респіраторним дистрес-синдромом (N = 58) у 65 % була сплутаність свідомості, а в 69 % — психомоторне збудження [28]. Серед 13 пацієнтів у цьому дослідженні, яким була зроблена МРТ через неоявні симптоми енцефалопатії, у 62 % (8/13) були виявлені ознаки лептоменінгіту, у 23 % (3/13) — ішемічний інсульт, і в усіх 11 пацієнтів, яким проводили перфузійну візуалізацію, була виявлена двобічна лобно-скронева гіперперфузія. Цікаво, що у двох пацієнтів, яким виконувалася дифузійно-зважена МРТ, були виявлені вогнища гострих інсультів невеликих розмірів, які були несподіваною знахідкою з огляду на результати неврологічного обстеження цих пацієнтів. В одного пацієнта був безсимптомний гострий ішемічний інсульт з локалізацією в мозочку [28].

Дослідження, присвячені периферичній нервовій системі

SARS-Cov2, як і SARS-Cov1, може спричинити серйозні пошкодження черепних нервів, периферичних нервів і м'язів. Слабкість м'язів обличчя, утруднене дихання, нездатність стояти або ходити або труднощі з відлученням від дихальних апаратів можуть бути частково спричинені синдромом Гієна — Барре, викликаним COVID-19. Gutierrez-Ortiz і співавт. повідомляють про випадки двох пацієнтів з порушеннями рухів очних яблук через наявність у них синдрому Міллера Фішера й краніального поліневриту. Також у них були такі симптоми: анозмія, агеґзія, арефлексія, атаксія, між'ядерна офтальмоплегія і фасцикулярно-окороховий параліч [29]. Аналізи крові в одного з цих пацієнтів були позитивними на GD1b. Цим пацієнтам був призначений в/в Ig, і в результаті лікування у них настало швидке відновлення. В іншого пацієнта з COVID-19, про якого повідомили Toscano та співавт., були виражена слабкість м'язів обличчя й сенсорна атаксія [30]. МРТ головного мозку показала ознаки ураження лицьового нерва. Пацієнт також добре відреагував на лікування в/в Ig, і покращання стану в нього відбулося протягом тижня [30]. Усі чотири пацієнти в цьому звіті мали типову картину в спинномозковій рідині й типові симптоми COVID-19 різного ступеня вираженості. У цілому здається, що в пацієнтів із COVID-19, у яких були різного ступеня ураження черепних нервів і кінцівок і яким був швидко проведений аналіз спинномозкової рідини і швидко виставлений діагноз, прогноз був сприятливим.

В обсерваційному дослідженні, проведеному Мао і співавт., у пацієнтів з COVID-19 у відділенні інтенсивної терапії були летаргія, м'язова атрофія і м'язова слабкість множинної етіології [6]. Проте в них переважали м'язові симптоми. Вони повідомили, що в 19,3 % пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 були відзначені виражені пошкодження

м'язів [6]. Аналогічні результати були зареєстровані в пацієнтів з COVID-19 в інших відділеннях інтенсивної терапії [31].

Стадії нейро-COVID: від анозмії до енцефалопатії

На основі аналізу потенційних патофізіологічних механізмів неврологічних проявів SARS-Cov2 ми пропонуємо концептуальну схему «стадії нейро-COVID», що може служити основою для майбутніх обговорень і досліджень.

Нейро-COVID, стадія I. Ступінь зв'язування SARS-Cov2 з рецепторами ACE2 обмежений назальним епітелієм і смаковими епітеліальними клітинами. Цитокіновий шторм, що активується вірусом, залишається слабовираженим і добре контрольованим. У пацієнтів може бути тільки погіршення нюху або смаку, і вони часто одужують без будь-яких медичних втручань.

Нейро-COVID, стадія II. SARS-Cov2 активує стійку імунну відповідь з високими рівнями цитокінів, що в перспективі збільшують рівні феритину, С-реактивного білка і D-димеру. У результаті розвивається стан гіперкоагуляції, що викликає утворення тромбів, і, отже, у пацієнтів можуть розвиватися інсульти через оклюзії артерій або венозний тромбоз. Підвищена імунна відповідь також викликає васкуліт у м'язах або нервах на додаток до імуноопосередкованої «молекулярної мімікрії», що пошкоджує черепні нерви, периферичні нерви і/або м'язи.

Нейро-COVID, стадія III. Цитокіновий шторм SARS-Cov2 пошкоджує гематоенцефалічний бар'єр і призводить до інфільтрації запальних чинників та іншого вмісту крові (включно з вірусними частками) в мозок. У результаті набряк і черепно-мозкова травма призводять до розвитку таких симптомів, як марення, енцефалопатія і/або судоми. Високі титри вірусного навантаження займають більш високу частку ACE2 у крові, і, як такі, рівні ангіотензину II збільшуються. При цьому підвищений опір периферичних судин і гіпертензія збільшують ризик внутрішньочерепного крововиливу.

Довгострокові ускладнення: нейрокогнітивні й психічні порушення

У нейронах міститься високий рівень ACE2, і тому SARS-Cov2 може проникати в них і порушувати клітинний механізм виробництва енергії (в мітохондріях) і згорання білків [83]. SARS-Cov2, як і інші коронавіруси, може бути присутнім всередині деяких нейронів, не проявляючи токсичності [11]. Аномальне розташування й агрегація білків у пацієнтів, які виживають і відновлюються після гострої інфекції SARS-Cov2, теоретично можуть призвести до дегенерації мозку через десятиліття [83]. Оскільки деякі з наслідків SARS-Cov2 можуть проявлятися через місяці або роки після зараження, необхідно в майбутньому постійно спостерігати за пацієнтами, які переживорили на COVID-19. Ведення точних реєстрів па-

цієнтів з COVID-19 із неврологічними порушеннями в майбутньому може допомогти нам у встановленні зв'язків COVID-19 із захворюваннями, пов'язаними зі старінням, і з нейродегенеративними розладами, такими як хвороба Паркінсона. Така ймовірність є, оскільки існує зв'язок між SARS-Cov1 і більш високим ризиком розвитку хвороби Паркінсона [84] і розсіяного склерозу [85].

Ми все ще перебуваємо на ранніх стадіях поточної пандемії, і наші медичні втручання були зосереджені на невідкладному лікуванні небезпечних для життя наслідків COVID-19, таких як тромбоемболія легеневої артерії, гострий респіраторний дистрес-синдром, інфаркт міокарда, енцефаліт, ниркова недостатність, параліч і кома. Проте цілком імовірно, що цитокіновий шторм і ураження головного мозку в результаті малих або великих інсультів, пошкодження гематоенцефалічного бар'єра й високий рівень запалення тканини мозку матимуть довгострокові психоневрологічні наслідки. Отже, системи охорони здоров'я в усьому світі можуть у найближчі роки побачити хвилю пацієнтів з депресією, посттравматичним стресовим розладом, тривогою, безсонням або психозом, а також когнітивними порушеннями або зниженням когнітивних функцій. Як це було при SARS-Cov1 і MERS, не у всіх пацієнтів з інфекцією SARS-Cov2, виписаних з лікарні, на 100 % відновиться вихідний рівень емоційної і нейрокогнітивної функції. Дослідження нейропсихіатричних наслідків SARS-Cov1 через 31–50 місяців після гострої інфекції виявило докази посттравматичного стресового розладу (39 %), депресії (36,4 %), obsесивно-компульсивного розладу (15,6 %) і панічних розладів (15,6 %) [10].

Цитокіновий шторм при COVID-19 може спричинити серію дрібних точкових інсультів, не викликаючи помітних неврологічних порушень [28]. Коли ці пацієнти виписуються з лікарень після гострої інфекції SARS-Cov2, вони можуть відзначати порушення пам'яті, уваги або повільну швидкість обробки даних. Отже, цим пацієнтам було б корисно звернутися до невролога або пройти нейрокогнітивне тестування через 6–8 місяців після виписки з лікарні, якщо вони вважають, що в них усе ще наявні когнітивні проблеми, повільна обробка інформації або недостатня концентрація уваги. У пацієнтів із низькими показниками певних когнітивних функцій можна розглянути можливість нейрореабілітації з метою повернути їх когнітивні здібності до вихідного рівня. Таким чином можна знизити ризик розвитку вікових погіршень когнітивних функцій у більш пізньому віці [86, 87].

Один з найбільш послідовних висновків, які зустрічаються в літературі, присвяченій проблемі COVID-19, полягає в тому, що в пацієнтів, у яких спочатку присутні такі фактори ризику судинних захворювань, як ожиріння, гіпертензія і цукровий діабет, результат COVID-19 тяжчий порівняно з людьми, які інфіковані SARS-Cov2, але не мають супутньої патології. Отже, стратегія регулярних фізичних вправ, здорового харчування, зниження стресу, покращання

сну й дотримання інших рекомендацій щодо зниження ризику розвитку серцевих нападів і інсультів зараз виявляється важливішою, ніж будь-коли раніше [86, 87]. Ставши носієм, стійким до SARS-Cov2, пацієнти з COVID-19 можуть підвищити свої шанси на більш швидке й сприятливе одужання.

COVID-19 у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та іншими неврологічними захворюваннями

Пацієнти з хворобою Альцгеймера можуть мати більш високий ризик розвитку COVID-19 [88]. Вони можуть бути не в змозі виконувати рекомендації органів громадської охорони здоров'я щодо профілактики інфекції SARS-Cov2, такі як дотримання гігієни рук, прикривання рота й носа при кашлі, дотримання соціальної дистанції або уникання виходу з дому. Вони можуть не розуміти або не пам'ятати, що їм потрібно робити. Якщо в них депресія, нездужання, зниження рухливості й апатія, вони також можуть не бажати чи не бути здатними дотримуватися будь-яких правил. Нарешті, деякі пацієнти з хворобою Альцгеймера тяжкого ступеня, які страждають від збудження, блукання або психозу, можуть відмовитися від ізоляції. Їх поведінка також може піддати їх ризику подальшого погіршення стану, пов'язаного з деменцією, особливо якщо вони знаходяться в лікарні, далеко від членів своєї сім'ї або знайомого їм оточення. Тривала госпіталізація мала б для цих пацієнтів тяжкі наслідки. Отже, догляд за пацієнтами з хворобою Альцгеймера, які часто належать до старшої вікової групи й мають кілька факторів ризику несприятливого результату (або смерті) в разі зараження SARS-Cov2, становить серйозну проблему для осіб, які здійснюють догляд за ними, медичних фахівців і будинків для людей похилого віку [88].

Пацієнти з іншими неврологічними розладами також схильні до ризику розвитку ускладнень, пов'язаних з COVID-19. У пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі в разі захворювання COVID-19 результат часто несприятливий [89]. У пацієнтів із нервово-м'язовим захворюванням, таким як міастенія, може бути рецидив симптомів і може навіть спостерігатися збільшення захворюваності на цю хворобу під час пандемії COVID-19 [79]. Пацієнти з розсіяним склерозом, бічним аміотрофічним склерозом і респіраторною дисфункцією, ймовірно, будуть зазнавати труднощів при госпіталізації у ВІТ, а в пацієнтів, які приймають імуносупресивні препарати, функція імунної системи буде знижуватися швидше [79, 90]. Неврологи повинні особливо уважно ставитися до проблем COVID-19, що можуть безпосередньо вплинути на догляд за їх пацієнтами з вищевказаними захворюваннями.

Наслідки для неврологічної практики в майбутньому

З огляду на те, що гіперкоагуляція, викликана цитокінами, й утворення тромбів у легенях, серці, нирках і головному мозку становить у пацієнтів з

COVID-19 значну проблему в плані захворюваності й смертності, необхідно вивчити можливість застосування антитромбоцитарних або антикоагулянтних препаратів, таких як аспірин або гепарин. Профілактика судинних подій може привести до зниження частоти розвитку тромбоемболії легеневої артерії, серцевих нападів, ниркової недостатності й емболічних інсультів. Клінічні дослідження для перевірки цієї гіпотези необхідно почати якомога швидше. Також необхідні клінічні випробування, які документують і фіксують гострий початок неврологічних симптомів, детальні результати неврологічних тестів, прогресування й довгострокове відновлення симптомів у пацієнтів із COVID-19.

З огляду на те, що деякі пацієнти з COVID-19 можуть звертатися в лікарні чи поліклініки з неврологічними симптомами як єдиним симптомом інфекції SARS-Cov2, неврологи повинні пам'ятати про ризик поширення інфекції такими пацієнтами серед персоналу або інших пацієнтів у лікарні [2]. У майбутньому нам може знадобитися попередній скринінг за допомогою анкет на предмет наявності аносмії, агевзії, гарячки, кашлю, задишки або проживання з членами сім'ї, інфікованими SARS-Cov2. Також можна зробити обов'язковим вимірювання температури, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і сатурації кисню в усіх пацієнтів, які звертаються в неврологічну клініку.

Нарешті, як і раніше, важливо розуміти, що хоча пацієнти з COVID-19 можуть мати широкий спектр неврологічних симптомів — від аносмії, паралічу черепних нервів, слабкості й інсульту до судом або енцефалопатії, етіологія гострих або хронічних неврологічних симптомів у них може бути іншою. У пацієнта, у якого знову виникли одностороння слабкість, судомний напад або диплопія, етіологія цих неврологічних порушень, як і раніше, може бути відмінною від COVID-19-етіології, навіть якщо в даного пацієнта недавно виявлена інфекція SARS-Cov2. Нам потрібно додати COVID-19 у список захворювань для диференціальної діагностики в наших пацієнтів, які перебувають у неврологічному відділенні, і пам'ятати про те, що пацієнтам необхідно пройти повне стандартне обстеження. Неврологам слід розглянути можливість замовлення аналізів крові на рівні цитокінів, D-димеру, C-реактивного протеїну, феритину і лімфоцитів, а також ПЛР на SARS-Cov2 і/або серологічні дослідження [7].

Висновки

У пацієнтів з COVID-19 може мати місце широкий спектр неврологічних проявів, пов'язаних з пошкодженням центральної і периферичної нервової системи через цитокіновий шторм, підвищення в'язкості крові, пряме пошкодження SARS-Cov2 і/або молекулярну мімікрію. У даному огляді наведено дані про цей вірус, відомі на даний момент, і неврологічні прояви, пов'язані з цим вірусом, які поки є лише базисом для майбутніх досліджень. Для більш

повного розуміння основної нейробиології COVID-19 необхідно ще багато над чим попрацювати. Стандартизовані оцінки, такі як кількісна ЕЕГ, біомаркери, когнітивні оцінки й мультимодальна нейровізуалізація, також можуть пролити світло на можливі довготривалі неврологічні наслідки COVID-19, такі як депресія, втрата пам'яті, легке когнітивне порушення або хвороба Альцгеймера.

Список літератури

1. Naming the coronavirns disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Accessed May 1, 2020.
2. Pleasure S.J., Green A.J., Josephson S.A. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol.* 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1065.
3. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-cov-2) pandemic 2019–2020. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 669–670.
4. Ogier M., Andeol G., Sagui E., Bo G.D. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020. 5. 100081.
5. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024.
6. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
7. Li Z., Liu T., Yang N., Han D., Mi X., Li Y., Liu K., Vuylsteke A., Xiang H., Guo X. Neurological manifestations of patients with COVID-19: Potential routes of SARS-cov-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med.* 2020. doi: 10.1007/s11684-020-0786-5.
8. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020. 368. m1091.
9. Phua J., Weng L., Ling L., Egi M., Lim C.-M., Divatia J.V., Shrestha B.R., Arabi Y.M., Ng J., Gomersall C.D., Nishimura M., Koh Y., Du B. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020. 8. 506–517.
10. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
11. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* 2020. 94. 809–810.
12. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
13. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. 14. 523–534.

14. Algahtani H., Subahi A., Shirah B. Neurological complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case Rep. Neurol. Med.* 2016. 2016. 3502683.
15. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Zhu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yuan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., Wu G., Chen W., Shi W., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. 395. 565-574.
16. Galougahi M.K., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M., Naeini A.S., Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-cov-2-induced anosmia: the first report. *Acad. Radiol.* 2020. 27. 892-893.
17. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., E.I. Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee F., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
18. Spinato G., Fabbris C., Polese J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C., Boscolo-Rizzo P. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-cov-2 infection. *JAMA.* 2020. 323. 2089-2090.
19. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L., Rusconi S., Gervasoni C., Ridolfo A.L., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
20. Lovato A., de Filippis C., Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am. J. Otolaryngol.* 2020. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102474.
21. Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L., Hong C., Chen S., Wang Y., Wang H., Li M., Jin H., Hu B. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study, Social Science Research Network, Rochester, NY, 2020. Doi: 10.2139/ssrn.3550025
22. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaeger K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhim S., Fifi J.T. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. e60.
23. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus.* 2020. 12. e7352.
24. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara S., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Y., Enomoto N., Ishihara H., Furuya S., Yamamoto T., Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-58.
25. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
26. Duong L., Xu P., Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
27. Yin R., Feng W., Wang T., Chen G., Wu T., Chen D., Lv T., Xiang D. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25888.
28. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlin C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-cov-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2268-2270.
29. Gutierrez-Ortiz C., Mendez A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Manas R., de Aragon-Gomez F., Benito-Leon J. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619.
30. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M.G., Franciotta D., Baldanti F., Daturi R., Postorino P., Cavallini A., Micieli G. Guillain-Barre Syndrome associated with SARS-cov-2. *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/nejmc2009191.
31. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K., Greninger A.L., Pipavath S., Wurfel M.M., Evans L., Kritek P.A., West T.E., Luks A., Gerbino A., Dale C.R., Goldman J.D., O'Mahony S., Mikacenic C. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region — case series. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2012-2022.
32. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-cov-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020. 76. 14-20.
33. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors — lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens. Res.* 2020. doi: 10.1038/s41440-020-0455-8.
34. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1653-1659.
35. Magrone T., Magrone M., Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target — a perspective. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020. doi: 10.2174/1871530320666200427112902.
36. Li H., Liu S.-M., Yu X.-H., Tang S.-L., Tang C.-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 55. 105951.
37. Li M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S. Expression of the SARS-cov-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* 2020. 9. 45.
38. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395. 10331034.
39. Xiong M., Liang X., Wei Y. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br. J. Haematol.* 2020. doi.org/10.1111/bjh.16725.

40. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020. 120. 998-1000.
41. Steenblock C., Todorov V., Kanczkowski W., Eisenhofer G., Schedl A., Wong M.-L., Licinio J., Bauer M., Young A.H., Gainetdinov R.R., Bornstein S.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-cov-2) and the neuroendocrine stress axis. *Mol. Psychiatry.* 2020. doi: 10.1038/s41380-020-0758-9
42. Heffner K.L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011. 31. 95-108.
43. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., Zandi M.S., Lewis G., David A.S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
44. Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H., Geisthoff U.W., Bauer C., Hautefort C., Herman P., Manley G.T., Lyon D.M., Hopkins C. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
45. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., Riu G.D. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020. doi.org/10.1002/lary.28692.
46. Small D.M., Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp. Brain Res.* 2005. 166. 345-357.
47. Vaira L.A., Salzano G., Fois A.G., Piombino P., Riu G.D. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. doi.org/10.1002/alr.22593.
48. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., De-Conde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. doi: 10.1002/alr.22579.
49. Sungnak W., Huang N., Becavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., Talavera-Lopez C., Maatz H., Reichart D., Sampaziotis F., Worlock K.B., Yoshida M., Barnes J.L. SARS-cov-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020. 26. 681-687.
50. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral. Sci.* 2020. 12. 8.
51. Conde Cardona G., Quintana Pajaro L.D., Quintero Marzola I.D., Ramos Villegas Y., Moscote Salazar L.R. Neurotropism of SARS-cov-2: mechanisms and manifestations. *J. Neurol. Sci.* 2020. 412. 116824.
52. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11. 995-998.
53. Butowt R., Bilinska K. SARS-cov-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11. 1200-1203.
54. Vaira L.A., Hopkins C., Salzano G., Petrocelli M., Melis A., Cucurullo M., Ferrari M., Gagliardini L., Pipolo C., Deiana G., Fiore V., De Vito A., Turra N., Canu S., Maglio A., Serra A., Bussu F., Madeddu G., Babudieri S., Giuseppe Fois A., Pirina P., Salzano F.A., De Riu P., Biglioli F., De Riu G. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter study. *Head Neck.* 2020. doi: 10.1002/hed.26269.
55. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S.-Y. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005. 202. 415-424.
56. Cao Y., Li L., Feng Z., Wan S., Huang P., Sun X., Wen F., Huang X., Ning G., Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-ncov/SARS-cov-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell. Discov.* 2020. 6. 11.
57. Li W., Zhang C., Sui J., Kuhn J.H., Moore M.J., Luo S., Wong S.-K., Huang I.-C., Xu K., Vasilieva N., Murakami A., He Y., Marascan W.A., Guan Y., Choe H., Farzan M. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 2005. 24. 1634-1643.
58. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020. 8. e21.
59. Zhou B., She J., Wang Y., Ma X. A case of coronavirus disease 2019 with concomitant acute cerebral infarction and deep vein thrombosis. *Front. Neurol.* 2020. 11. 296.
60. Carter S.J., Baranauskas M.N., Fly A.D. Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amidst the COVID-19 pandemic. *Obesity (Silver Spring).* 2020. doi: 10.1002/oby.22838
61. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.120.047659.
62. Umaphathi T., Kor A.C., Venketasubramanian N., Lim C.C.T., Pang B.C., Yeo T.T., Lee C.C., Lim P.L., Ponnudurai K., Chuah K.L., Tan P.H., Tai D.Y.H., Ang S.P.B. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Neurol.* 2004. 251. 1227-1231.
63. Avula A., Nalleballe K., Narula N., Sapozhnikov S., Dandu V., Toom S., Glaser A., Elsayegh D. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
64. Basu-Ray I., Soos M.P. Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19). *Statpearls. Statpearls Publishing, Treasure Island, FL,* 2020.
65. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
66. Wang H.-Y., Li X.-L., Yan Z.-R., Sun X.-P., Han J., Zhang B.-W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020. 13. 175628642091783.
67. Delanghe J.R., Speeckaert M.M., De Buyzere M.L. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin. Chim. Acta.* 2020. 505. 192-193.
68. Kotfis K., Williams Roberson S., Wilson J.E., Dabrowski W., Pun B.T., Ely E.W. COVID-19: ICU delirium management during SARS-cov-2 pandemic. *Crit. Care.* 2020. 24. 176.
69. Zambrelli E., Canevini M., Gambini O., D'Agostino A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med.* 2020. 70. 111.
70. van Vliet E.A., da Costa Araujo S., Redeker S., van Schaik R., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2007. 130. 521-534.
71. Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2018. 14. 133-150.

72. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X., Li Z., Deng P., Zhang J., Zhong N., Ding Y., Jiang Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mig in pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41. 1089-1096.
73. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. Response to Commentary on "The neuroinvasive potential of SARS-cov-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients". *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25824.
74. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
75. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.-X., Rincon F., Tjoumakaris S.I., Jabbour P., Rosenwasser R.H., Gooch M.R. Status of SARS-cov-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. doi: 10.1136/jnnp-2020-323522.
76. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-cov-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020. 19. 383-384.
77. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J. Clin. Neurosci.* 2020. 76. 233-235.
78. Ang C.W., Jacobs B.C., Laman J.D. The Guillain-Barre syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2004. 25. 61-66.
79. Guidon A.C., Amato A.A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020. 94. 959-969.
80. Li Z., Huang Y., Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-cov-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci.* 2020. 63. 771-773.
81. Li Y., Bai W., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-cov2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. 92. 552-555.
82. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., Goor H. van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004. 203. 631-637.
83. Lippi A., Domingues R., Setz C., Outeiro T.F., Krisko A. SARS-cov-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov. Disord.* 2020. 35. 716-720.
84. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992. 7. 153-158.
85. Murray R.S., Cai G.Y., Hoel K., Johnson S., Cabirac G.F. Coronaviruses and multiple sclerosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993. 342. 353-357.
86. Fotuhi M., Hachinski V., Whitehouse P.J. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat. Rev. Neurol.* 2009. 5. 649-658.
87. Fotuhi M., Do D., Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat. Rev. Neurol.* 2012. 8. 189-202.
88. Brown E.E., Kumar S., Rajji T.K., Pollock B.G., Mulsant B.H. Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2020. doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.010.
89. Siniscalchi A., Gallelli L. Could COVID-19 represents a negative prognostic factor in patients with stroke? *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2020. doi: 10.1017/ice.2020.146.
90. Manji H., Carr A.S., Brownlee W.J., Lunn M.P. Neurology in the time of COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 568-570.
91. Lu L., Xiong W., Liu D., Liu J., Yang D., Li N., Mu J., Guo J., Li W., Wang G., Gao H., Zhang Y., Lin M., Chen L., Shen S., Zhang H., Sander J.W., Luo J., Chen S., Zhou D. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020. doi: 10.1111/eip.16524.

Друкується в скороченій версії.

Повна версія статті доступна англійською мовою в *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020; 76: 3-19. DOI 10.3233/JAD-200581. ■

Majid Fotuhi^{a, b}, Ali Mian^c, Somayeh Meysami^d, Cyrus A. Rajji^e

^aNeuroGrow Brain Fitness Center, McLean, VA, USA

^bJohns Hopkins Medicine, Baltimore, MD, USA

^cNeuroradiology Section, Mallinckrodt Institute of Radiology at Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

^dDepartment of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

^eDepartment of Neurology, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

Нейробиологія COVID-19

Резюме. Аносмия, інсульт, параліч, порушення функцій черепних нервів, енцефалопатія, делирій, менингіт і судороги являються некоторими из неврологіческих ускладнень у пацієнтів с коронавірусною болізню-19 (COVID-19), вызваною новим коронавірусом-2 (SARS-Cov2). Остается проблемою установить, в каких случаях неврологические нарушения при COVID-19 вызваны самим SARS-Cov2, чрезмерным цитокиновым ответом, который он запускает, и/или являются результатом гиперкоагуляции и тромбообразования в кровеносных сосудах всего организма и мозга. В этой статье мы сделаем обзор материалов, в которых упоминаются неврологические проявления у пациентов с COVID-19, в том числе острые неврологические симптомы (например, инсульт), даже без типичных респираторных симптомов, таких как лихорадка, кашель или одышка. Также мы обсудим различные нейробиологические процессы и

механизмы в головном мозге, черепных нервах, периферических нервах и мышцах, которые могут лежать в основе связи между SARS-Cov2 и COVID-19. Наконец, мы предлагаем базовую классификационную схему NeuroCovid, которая объединяет эти концепции и выделяет некоторые вопросы, требующие решения в клинической практике в настоящий момент, и долгосрочные последствия COVID-19, такие как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, бессонница, снижение когнитивных функций, ускоренное старение, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера в будущем. При этом мы намерены представить базис для будущих гипотез и исследований в отношении взаимодействий SARS-Cov2 и нервной системы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; аносмия; цереbro-васкулярная патология; COVID-19; цитокины; SARS-Cov2; судороги; васкулит

Majid Fotuhi^{a, b}, Ali Mian^c, Somayeh Meysami^d, Cyrus A. Rajji^{c, e}

^aNeuroGrow Brain Fitness Center, McLean, VA, USA

^bJohns Hopkins Medicine, Baltimore, MD, USA

^cNeuroradiology Section, Mallinckrodt Institute of Radiology at Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

^dDepartment of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

^eDepartment of Neurology, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

Neurobiology of COVID-19

Abstract. Anosmia, stroke, paralysis, cranial nerve deficits, encephalopathy, delirium, meningitis, and seizures are some of the neurological complications in patients with coronavirus disease-19 (COVID-19) which is caused by acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov2). There remains a challenge to determine the extent to which neurological abnormalities in COVID-19 are caused by SARS-Cov2 itself, the exaggerated cytokine response it triggers, and/or the resulting hypercoagulopathy and formation of blood clots in blood vessels throughout the body and the brain. In this article, we review the reports that address neurological manifestations in patients with COVID-19 who may present with acute neurological symptoms (e.g., stroke), even without typical respiratory symptoms such as fever, cough, or shortness of breath. Next,

we discuss the different neurobiological processes and mechanisms that may underlie the link between SARS-Cov2 and COVID-19 in the brain, cranial nerves, peripheral nerves, and muscles. Finally, we propose a basic “NeuroCovid” classification scheme that integrates these concepts and highlights some of the short-term challenges for the practice of neurology today and the long-term sequelae of COVID-19 such as depression, OCD, insomnia, cognitive decline, accelerated aging, Parkinson’s disease, or Alzheimer’s disease in the future. In doing so, we intend to provide a basis from which to build on future hypotheses and investigations regarding SARS-Cov2 and the nervous system.

Keywords: Alzheimer’s disease; anosmia; cerebrovascular disease; COVID-19; cytokines; SARS-Cov2; seizure; vasculitis

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки курсивом або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (голове меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIFF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій

проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дис-

кусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатеїного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригі-

нальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевіреними. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрієна автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікації надсилати

на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

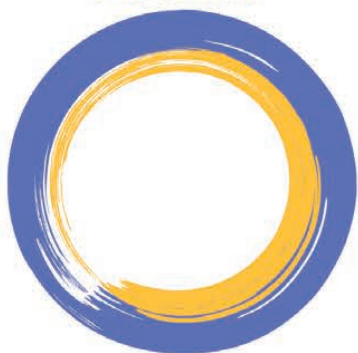
або через форму надсилання рукопису

на сайті <http://inj.zaslavsky.com.ua>

(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

ЛИШЕ



Який препарат затверджений для лікування
первинно-прогресуючого розсіяного склерозу?

ДИН ОКРЕВУС® 1-3
окрелізумаб

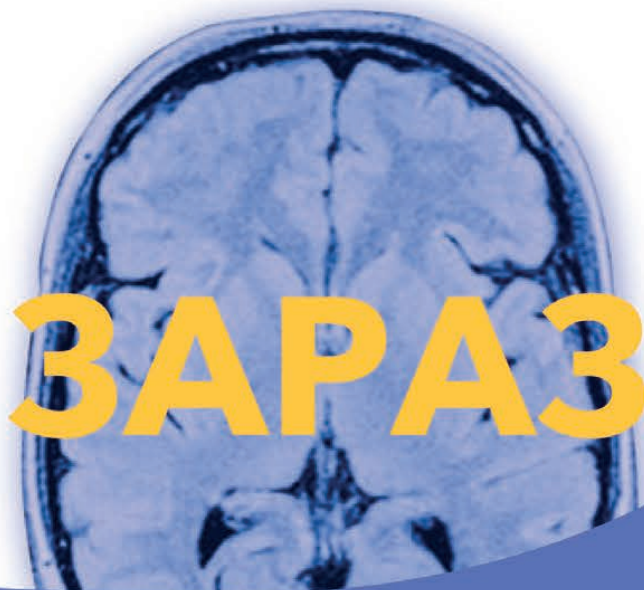
ОКРЕВУС® ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ,
ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННО-
ПРОГРЕСУЮЧОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ*1-3

Рецидивуючий розсіяний склероз

Коли **високоєфективна**
терапія потрібна найбільше?

ПРИ БУДЬ-ЯКИХ АКТИВНИХ
ОЗНАКАХ ЗАХВОРЮВАННЯ
РОЗПОЧНІТЬ ЛІКУВАННЯ
ПРЕПАРАТОМ ОКРЕВУС® ЗАРАЗ2-4**

ЗАРАЗ



*У рандомізованому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в якому медіана часу отримання терапії становила 3 роки (n = 732)¹.

**У двох ідентичних 2-річних дослідженнях порівняно із застосуванням високих доз ІФН β-1а у пацієнтів із рецидивуючим розсіяним склерозом.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ОКРЕВУС®

Склад: 1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу. **Форма випуску.** Концентрат для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A36. **Фармакологічні властивості.** Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, для якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі, невідомий, однак передбачається, що механізм дії полягає у зв'язуванні з CD20, рецептором, присутнім на поверхні пре-B- і зрілих В-лімфоцитів. Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб призводить до антилізозалежного клітинного цитолізу і комплемент-опосередкованого лілізу. **Показання до застосування.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою або первинно-прогресуючою формами розсіяного склерозу. **Протипоказання.** Активна інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (ВГВ). Реакції на інфузію препарату Окревус®, що загрожують життю; в анамнезі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями в дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу (частота >10 %) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. Найбільш частими побічними реакціями в дослідженні первинно-прогресуючого розсіяного склерозу (частота >10 %) були інфекції верхніх дихальних шляхів, інфузійні реакції, інфекції шкіри та інфекції нижніх дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Розчин препарату Окревус® для внутрішньовенної інфузії готується шляхом розведення лікарського засобу в інфузійному пакеті, що містить 0,9% розчин хлориду натрію для ін'єкцій, до досягнення концентрації препарату приблизно 1,2 мг/мл. Препарат Окревус® слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу за умови доступу до належної медичної допомоги при виникненні тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції. Початкова доза – 300 мг у 250 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії. Другу дозу 300 мг у 250 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії вводять через 2 тижні. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 30 мл/годину, підвищувати на 30 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально – 180 мл/годину, тривалість – 2,5 години або більше. Наступні дози – 600 мг у 500 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 6 місяців. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше однієї години після закінчення інфузії. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 40 мл/годину, збільшувати на 40 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально – 200 мл/годину, тривалість – 3,5 години або більше. **Особливості застосування.** Перед початком кожної інфузії препарату Окревус® слід перевірити, чи є у пацієнта активні інфекції. У разі наявності активної інфекції введення препарату Окревус® слід відтермувати до одужання від інфекції. З метою подальшого зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій слід проводити премедикацію за допомогою 100 мг метилпреднізолону (або еквівалентного кортикостероїду) внутрішньовенно приблизно за 30 хвилин до початку кожної інфузії, премедикацію антигістамінними препаратами (наприклад, дифенгідраміном) слід проводити приблизно за 30-60 хвилин до початку кожної інфузії. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів (наприклад, ацетамінофену). **Умови відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 24 місяці. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С в оригінальній улаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Приготовлений розчин зберігати протягом 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С та 8 годин при кімнатній температурі. **Упаковка.** По 10 мл концентрату для розчину для інфузії у флаконі. По одному флакону в картонній коробці.

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ОКРЕВУС®, затвердженою наказом МОЗ України № 1049 від 04/09/2017. Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1192 від 21/06/2018. Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № UA/16278/01/01, зміни внесено наказом МОЗ України № 1192 від 21.06.2018, вклада оформлена 25.06.2018. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com. Зарплат медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу ukraine.medinfo@roche.com.

Для розсилення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна».

Вірус JC – вірус Джона Каннінгема; ППРС – первинно-прогресуючий розсіяний склероз. Визначення прогресування інвалідності: збільшення на $\geq 1,0$ бала від початкового показника EDSS $\leq 5,5$ або на $\geq 0,5$ для пацієнтів із початковим EDSS $> 5,5$, що зберіглося протягом 12 або 24 тижнів відповідно; оцінку Каллана-Майєра проводили на 120-му тижні.¹

Література: 1. <https://www.fda.gov/news-events/newsroom/press-announcements/ucm549325.htm> (accessed Apr 17, 2019), https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=ppms (accessed Apr 17, 2019), <http://www.drjz.com.ua/> (accessed Apr 17, 2019).
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Окревус®. Наказ МОЗ України № 1192 від 21.06.2018.
3. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.
4. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.

Виробник: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, 4303, Кайсерсгау, Швайцарія.
За повною інформацією звертайтеся до
ТОВ «Рош Україна»: 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33, 3-4 і поверхи.
Тел.: (044) 354-30-40, факс: (044) 354-30-41.
www.roche.ua
ukraine.medinfo@roche.com

UA/OCRE/1904/0008

ОКРЕВУС®
окрелізумаб 300 МГ/10 МЛ
В/В ІНФУЗІЯ





Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹


Дименгідрилат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

 Швидка дія^{4,5,*}

 №1 у Німеччині²

 Ефективніший за бетагістин та інші препарати⁴

 Добре переноситься^{3,4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат № 1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3, 6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідрилату 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Противопоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми.

Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Лібгіштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Ar-01-2020_V1_Postер. Затверджено 03.04.2020.

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**