



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com



Том 16, № 6, 2020

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® ВКЛЮЧЕНИЙ ДО КЛІНІЧНОГО КЕРІВНИЦТВА 3-го СТУПЕНЯ НІМЕЦЬКОГО ТОВАРИСТВА З НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ²



Церебралізин®

... лікування потрібно починати якомога швидше (протягом 24–72 годин після інсульту) і, якщо добре переноситься, продовжувати 21 день, один раз на добу, внутрішньовенно, на додаток до реабілітації (**рівень 1b**, оцінка ефектів: помірна якість; **рекомендація рівня В:** твердий консенсус)².



Якість доказів	Дослідження, що лежать в основі	Позначення
Висока	Високоякісна систематична робота щодо огляду (з метааналізом або без нього) рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД) Індивідуальні РКД із дуже низьким ризиком спотворення і високоточним ефектом оцінки (вузький довірчий інтервал)	1a 1b
Помірна	Високоякісна систематична робота щодо огляду когортних досліджень ^{2a} Індивідуальні когортні дослідження з дуже низьким ризиком спотворення і/або індивідуальні РКД з релевантним ризиком спотворення або ефектом оцінки низької точності (широкий довірчий інтервал)	2b
Низька	Дослідження «випадок — контроль» ³	
Дуже низька	Серія випадків, доповідь про клінічний випадок	4

Ступінь рекомендації	Формулювання	
Сильна рекомендація	Повинна застосовуватися/не повинна застосовуватися	A/A-
Рекомендація	Слід застосовувати/не слід застосовувати	B/B-
Відкрита рекомендація	Може бути розглянутою	0

Клінічні рекомендації 3-го ступеня «Реабілітаційна терапія парезу верхніх кінцівок після інсульту»

→ Парез верхньої кінцівки — одне із найпоширеніших ускладнень інсульту!



- Церебралізин® отримав найвищу оцінку серед лікарських засобів.
- Концепція лікування під час дослідження CARS підтвердилася!
- Відновлення функції верхніх кінцівок справляє вагомий вплив на якість життя та повсякденну діяльність



Повний текст рекомендацій

Назва: Клінічне керівництво 3-го ступеня «Реабілітаційна терапія парезу верхньої кінцівки після інсульту»

Автор: Prof. Or. med. Thomas Platz; Medical Director Research, BDH (Bundesverband Rehabilitation) Federal Rehabilitation Association, Head of Neurorehabilitation Working Group, Greifswald University Medicine

Якість: Якість доказів була оцінена відповідно до GRADE!

ЦЕРЕБРОЛІЗИН® ВКЛЮЧЕНИЙ ДО 2 НОВИХ ЄВРОПЕЙСЬКИХ КЛІНІЧНИХ КЕРІВНИЦТВ ПРОТЯГОМ 2 РОКІВ: АВСТРІЯ (2018)¹, НІМЕЧЧИНА (2020)²



ІНСУЛЬТ
ДЕМЕНЦІЯ
ЧМТ

Рекомендований 2 європейськими керівництвами з нейрореабілітації після інсульту:
1. Австрія, 2018¹;
2. Німеччина, 2020 (в перші 24–72 год, рівень доказовості 1B)²

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, Moessler 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.

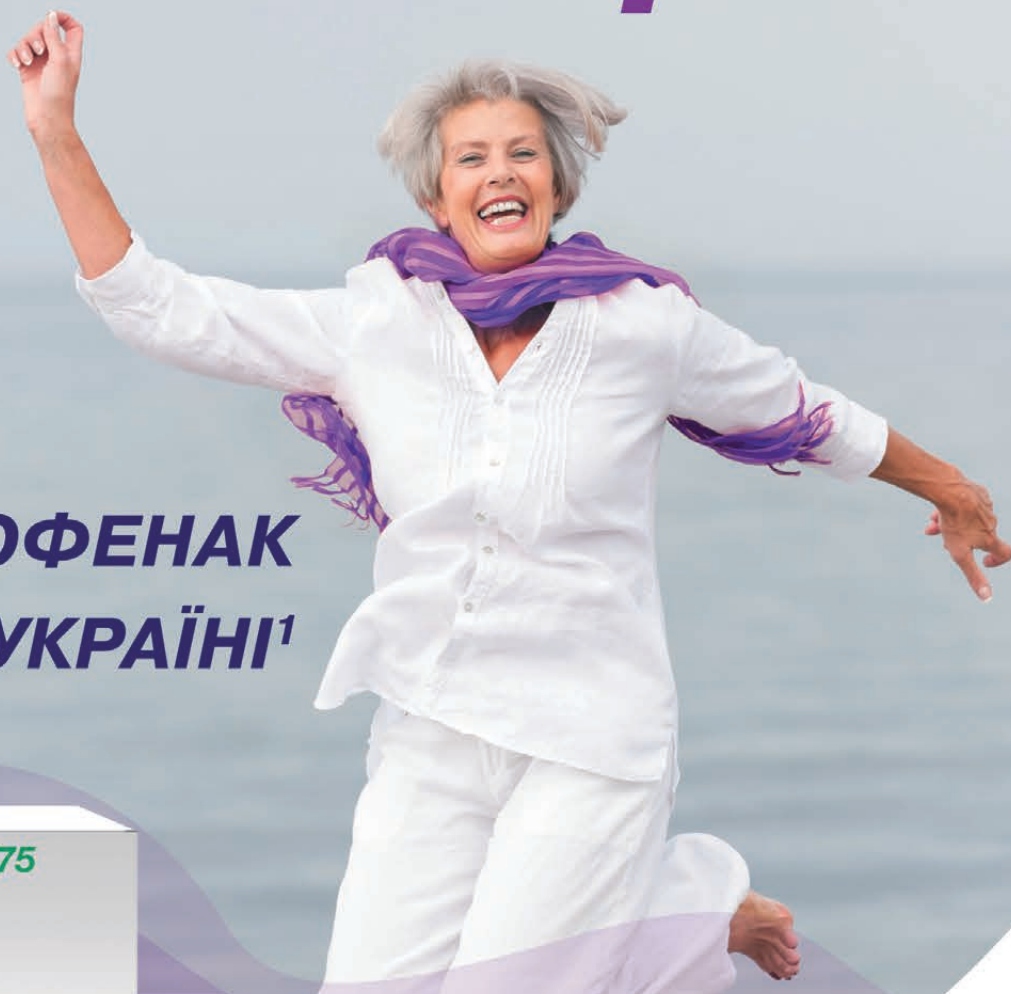
Церебралізин® (CEREBROLYSIN®). Психостимулюючі та ноотропні препарати. Код АТХ N06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізіну (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). **Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед 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 Церебралізин® 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.** Церебралізин® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну 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 заповнують від стану хворого, патології, м'язів та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10–20 днів. Ефективність терапії зазвичай 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 фізлиць у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: № UA/9989/01/01, дійсне від 18.03.2014. www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебралізин®
Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹



- ✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²
- ✓ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ
У ПЛАЗМІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{3*}

Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад.** Амбули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію), капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл® N 75
Препарат при внутрішньому вживанні введений призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колики; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл® ретард
Поліпшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечо-лопатковий періартрит), тендіт, тендовагіт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової кровотечі або рецидивуюча виразка шлунково-кишкового тракту в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчувствливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незротання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Шемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N 75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N 75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75–150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, заливати рідиною, бажано під час їжі. **Діти:** Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровоточивою або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, ексіма, еритема, реакції гіперчувствливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N 75 – № 1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 № 630). Перед застосуванням,

будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № (UA) 9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Via Cete Сante 3, 50131 Флоренція (FI), Італія. РП № (UA) 9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АІС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer» / «Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Диклоберл® N 75 № 1562 від 08/07/2020.

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-Y1-Visual. Затверджено 24.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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, № 6, 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, № 6, 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 Купріненко 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

*Свідцтво 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. 13,25.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2020-inj-116.

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

Свідцтво 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)

Дзьяк 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

*Скоромец А.А., Евтушенко С.К., Амелин А.В.,
Баранцевич Е.Р., Ваганова Ю.С.,
Дьяконов М.М., Жуковская Н.В.,
Заславский Л.Г., Казаков В.М., Коренко А.Н.,
Краснов В.С., Макарова О.Т., Пономарев Г.В.,
Пугачева Е.Л., Сиделковский А.Л.,
Скоромец А.П., Скоромец А.Т., Скоромец Т.А.,
Смолко Д.Г., Сорокоумов В.А., Стучевская Ф.Р.,
Тимофеева А.А., Тотолян Н.А.,
Шулешова Н.В., Шумилина М.В.*

Как можно улучшить
информационность
неврологического статуса
(коморбидное левшество) 8

*Петрів Т.І., Татарчук М.М.,
Цимбалюк Ю.В., Цимбалюк В.І.*

Клітинні технології в комплексі
лікування розладів аутистичного
спектра 18

*Suresh Durgam, Willie Earley,
Rui Li, Dayong Li, Kaifeng Lu,
István Laszlovszky, W. Wolfgang Fleischhacker,
Henry A. Nasrallah*

Длительное лечение карипразином
для профилактики рецидивов
у пациентов с шизофренией:
рандомизированное,
двойное слепое, плацебо-
контролируемое исследование 26

*A.A. Skoromets, S.K. Yevtushenko, A.V. Amelin,
E.R. Barantsevich, Yu.S. Vaganova,
M.M. Dyakonov, N.V. Zhukovskaia,
L.G. Zaslavskii, V.M. Kazakov, A.N. Korenko,
V.S. Krasnov, O.T. Makarova, G.V. Ponomarev,
E.L. Pugacheva, A.L. Sidelkovskiy,
A.P. Skoromets, A.T. Skoromets, T.A. Skoromets,
D.G. Smolko, V.A. Sorokoumov, T.R. Stuchevskaia,
A.A. Timofeeva, N.A. Totolyan,
N.V. Shuleshova, M.V. Shumilina*

How to improve
the informational value
of a neurological status
(comorbid left-handedness)..... 8

*T.I. Petriv, M.M. Tatarchuk,
Yu.V. Tsybalyuk, V.I. Tsybalyuk*

Stem cell technologies in the
comprehensive treatment of autism
spectrum disorders 18

*Suresh Durgam, Willie Earley,
Rui Li, Dayong Li, Kaifeng Lu,
István Laszlovszky, W. Wolfgang Fleischhacker,
Henry A. Nasrallah*

Long-term cariprazine treatment
for the prevention
of relapse in patients
with schizophrenia:
a randomized, double-blind,
placebo-controlled trial 26

<i>Герцев В.М., Горанський Ю.І.</i> Вплив протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків 41	<i>V.N. Hertsev, Yu.I. Goranskyi</i> Effect of anticonvulsant drugs on men fertility 41
<i>Кубарев О.В., Бочерова Т.І., Євтушенко С.К.</i> Розсіяний склероз у близнюків 50	<i>O.V. Kubarev, T.I. Bocherova, S.K. Yevtushenko</i> Multiple sclerosis in twins..... 50
<i>Войтюк А.О., Літовченко Т.А.</i> Непсихотичні психічні розлади в чоловіків молодого віку з епілепсією 62	<i>A. Voitiuk, T. Litovchenko</i> Non-psychotic mental disorders in young men with epilepsy..... 62
<i>Куфтеріна Н.С.</i> Вертеброгенний біль шийно-плечової локалізації в осіб молодого віку: деякі психоемоційні особливості та стан вегетативних функцій 68	<i>N.S. Kufterina</i> Vertebrogenic pain of the cervicobrachial localization in young people: some psycho-emotional features and state of autonomic regulation..... 68
<i>Бандрівська С.Р., Правак Ю.Б.</i> Оцінка якості життя в пацієнтів із розсіяним склерозом 74	<i>S.R. Bandrivska, Yu.B. Pravak</i> Evaluation of the quality of life in patients with multiple sclerosis..... 74

Огляд

Review

<i>Thomas Platz</i> Реабілітація функції верхньої кінцівки після інсульту, заснована на даних доказової медицини: огляд..... 78	<i>Thomas Platz</i> Evidence-based arm rehabilitation after stroke: an overview 78
--	---

Практикуючому неврологу

To Practicing Neurologist

Настанова S3 «Реабілітаційне лікування парезу верхньої кінцівки після інсульту» Німецького товариства нейрореабілітації: повна версія..... 82	S3 guideline “Rehabilitative therapy for arm paresis following a stroke” of Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation: full version 82
---	--

Шизофренія ламає долі... РЕАГІЛА повертає сенс життю

 **РЕАГІЛА**
КАРИПРАЗИН



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕАГІЛА (REAGILA®)

Склад: діюча речовина: карипразин; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби, інші антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X15. **Показання.** Для лікування шизофренії у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Супутнє застосування потужного або помірного інгібітора СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутнє застосування потужного або помірного Індуктора СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг один раз на добу. Згодом дозу у разі потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг на добу. Найнижча ефективна доза має підтримуватися згідно з клінічною оцінкою лікаря. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні карипразину в діапазоні доз (1,5–6 мг), були акатизія (19 %) та паркінсонізм (17,5 %). Більшість реакцій були легкого чи середнього ступеня тяжкості. Повний перелік побічних реакцій див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 1,5 мг або по 3 мг: по 7 капсул у блістері; по 1 або 4 блістери в картонній упаковці. По 4,5 мг або по 6 мг: по 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1772 від 12.08.2019. **Р. п. МОЗ України:** № UA/17545/01/01; UA/17545/01/02; UA/17545/01/03; UA/17545/01/04.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

Від мрії до надії

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань*

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектру у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

Дубенко О.Е., Гаврюшин А.Ю.,
Зубков А.В., Екімова С.В.,
Ковтунов О.В.

Осложнения мигрени.
Мигренозный инсульт:
анализ клинических случаев 86

*O.Ye. Dubenko, O.Yu. Havryushin,
A.V. Zubkov, S.V. Yekimova,
O.V. Kovtunov*

Migraine complications.
Migrainous infarction:
case report analysis 86

Контраверсійна неврологія

*Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю.,
Базилевич С.Н., Голохвастов С.Ю.,
Красаков И.В., Лобзин В.Ю., Наумов К.М.,
Прокудин М.Ю., Самарцев И.Н., Скулябин Д.И.,
Труфанов А.Г., Цыган Н.В., Янишевский С.Н.*

Временные рекомендации
по ведению пациентов
с заболеваниями нервной системы
при COVID-19 93

Controversion Neurology

*I.V. Lytvynenko, M.M. Odynak, A.Yu. Yemelin,
S.M. Bazylevych, S.Yu. Holokhvastov,
I.V. Krasakov, V.Yu. Lobzin, K.M. Naumov,
M.Yu. Prokudin, I.M. Samartsev, D.I. Skuliabin,
A.H. Trufanov, M.V. Tsyhan, S.M. Yanishevskiy*

Interim guidelines
for the management
of patients with nervous system
disorders in COVID-19 93

Наші сучасники

Померанцева Тетяна Іванівна.....108

Вимоги до оформлення статей 110

Медична книга 112

Our contemporaries

Pomerantseva Tetiana Ivanivna108

Guidelines for submitting articles 110

Medical Book 112

УДК 616.8-009-06-056.173-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215136>

Скоромец А.А.¹, Евтушенко С.К.², Амелин А.В.¹, Баранцевич Е.Р.¹, Ваганова Ю.С.¹, Дьяконов М.М.¹, Жуковская Н.В.¹, Заславский Л.Г.¹, Казаков В.М.¹, Коренко А.Н.¹, Краснов В.С.¹, Макарова О.Т.¹, Пономарев Г.В.¹, Пугачева Е.Л.¹, Сиделковский А.Л.³, Скоромец А.П.¹, Скоромец А.Т.¹, Скоромец Т.А.¹, Смолко Д.Г.¹, Сорокоумов В.А.¹, Стучевская Ф.Р.¹, Тимофеева А.А.¹, Тотолян Н.А.¹, Шулешова Н.В.¹, Шумилина М.В.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный бюджетный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

³Клиника современной неврологии «Аксимед», г. Киев, Украина

Как можно улучшить информационность неврологического статуса (коморбидное левшество)

Резюме. *Анализируются 200 пациентов с положительными тестами на скрытое левшество и исследованием когнитивных функций с применением авторского скринингового теста. Возраст больных — от 30 до 65 лет (в среднем $41,0 \pm 5,3$ года), из них мужчин — 116 (58,0%), женщин — 84 (42,0%). При использовании стандартного исследования неврологического статуса у них были установлены следующие неврологические коморбидные диагнозы: ишемический мозговой инсульт — у 22 больных (11,0%), дискогенно-венозная люмбосакральная радикуломиелоишемия — у 74 (37,0%), рассеянный склероз — у 16 (8,0%), вегетососудистая дистония с гипоталамическими пароксизмами — у 74 (37,0%), паркинсонизм — у 14 (7,0%). Исследование тестов на скрытое левшество и состояние когнитивных функций в дополнение к стандартному изучению неврологического статуса значительно расширяет круг диагностических возможностей. Терапевтические и нейрореабилитационные мероприятия должны проводиться с учетом клинических симптомов и признаков всех коморбидных патологий и соблюдением правил хорошей клинической практики.*

Ключевые слова: *левшество полное, скрытое, коморбидное; ишемический инсульт; дискогенно-венозная радикуломиелоишемия; вегетососудистая дистония; рассеянный склероз; паркинсонизм*

Интерес к левшеству научные исследователи (врачи, нейрофизиологи, психологи, педагоги, генетики и др.) проявляют на протяжении нескольких последних столетий. Судя по публикациям, даже в последние десятилетия интерес к этой проблеме не угасает. Выпускаются монографии, диссертации, методические рекомендации, многочисленные статьи в различных научных журналах и другие публикации (в сборниках научных работ солидных учреждений, крупных научных форумов — профессиональных съездов, конгрессов, научно-практических конференций и т.п.). Анализируются раз-

личные генетические, анатомо-физиологические, психологические, педагогические, социально-этические, культурно-этнографические, медицинские и другие аспекты асимметричной деятельности головного мозга в норме и при его патологии. Эти исследования проводятся в основном в детском возрасте.

В 2020 году исполняется 70 лет с появления первого описания клинического значения леворукости при неврологических заболеваниях. Это была работа ученика профессора Е.Л. Вендеровича — А.П. Демичева [1]. Мы познакомились с этой работой в 1960 году и с этого

времени стали анализировать роль левшества в клинической неврологии.

А.П. Демичев ставил следующие задачи:

- 1) подойти к рассмотрению генеза леворукости с позиций экзогении;
- 2) определить значение некоторых признаков леворукости в диагностике заболеваний головного мозга;
- 3) осветить вопрос оценки леворукости по литературным данным и определить ее на основе собственных наблюдений.

Автор исследовал 272 леворуких, 90 праворуких из семей леворуких и 500 праворуких. Возраст исследуемых составлял от 3 до 80 лет, для анализа были выбраны пациенты в возрасте от 11 до 20 лет. Мужчин было 180, женщин — 92. При обследовании 1950 учащихся ремесленных училищ и школ фабрично-заводского обучения путем опроса выявились 156 леворуких, т.е. 8 %.

Глубокий анализ фактического материала позволил автору сформулировать ряд важных положений:

1) при диагностировании заболеваний головного мозга необходимо не упускать из виду возможность встретиться с симптомами легчайшего правостороннего пирамидного гемипареза у леворуких в качестве проявления аномалии, а не патологии. Этот гемипарез был установлен у значительного числа леворуких;

2) среди леворуких и у праворукой из семьи леворуких было обнаружено нарушение ориентировки в правом — левом. Правильный учет такой дезориентировки предохраняет от ошибок в диагностике заболеваний головного мозга. С такой дезориентировкой приходится считаться в интересах профилактики и в промышленности, и на транспорте, и в армии;

3) установившийся взгляд на доминантность левого полушария у праворуких и правого у леворуких нуждается в уточнении и поправках. Наблюдения показали, что выявление леворукости как в ее выраженной, так и в стертых формах может иметь значение в определении доминантности полушария;

4) многими авторами в зарубежной литературе леворукость рассматривается как признак дегенерации, психической неполноценности, атавизма. Наблюдения автора опровергают такое мнение. Он полагает, что отрицательная оценка леворукости не подтверждается никакими фактами, в корне ошибочна, имея в своей основе антинаучные установки;

5) носителями признаков правостороннего гемипареза в подавляющем большинстве случаев оказывались одиночные леворукие в семьях праворуких (44,9 %). Леворукие без пирамидных симптомов в большей части были представителями семейной леворукости (55,1 %), т.е. когда леворукость отмечается среди нескольких членов семьи или в ряде поколений.

Такая разнонаправленная информация по вопросам леворукости стала для нас устойчивой мотивацией исследовать ее на протяжении многих десятилетий клинической неврологической практики. Нами сформулированы задачи периодически выяснять частоту встречаемости левшества (при медосмотрах студентов и работников промышленных предпри-

ятий), определять варианты клинических проявлений левшества как такового и в сочетании с другими формами неврологической патологии (коморбидное левшество), разрабатывать при этом лечебную стратегию и тактику.

На первых порах мы обучились тестам для выявления леворукости и стали проводить их у каждого неврологического пациента и при плановых медосмотрах в школе, профосмотрах на промышленных предприятиях, у студентов вузов, при работе в поликлиниках и неврологических стационарах. Такими тестами являются [2, 3]:

1) подмигивание: при просьбе подмигнуть левша автоматически подмигивает правым глазом, а правша — левым;

2) определение ведущего глаза;

3) сплетение пальцев кистей в замок: у левши большой палец левой руки оказывается сверху, у правши верхним будет большой палец правой руки;

4) просьба скрестить руки на груди, приняв позу Наполеона: у левши левая кисть окажется лежащей сверху предплечья и локтевого сустава;

5) просьба поаплодировать: левша бьет левой ладонью по правой, а правша — наоборот, амбидекстры обычно держат ладони по вертикали;

6) просьба поднять лежащий на полу впереди стоп предмет: левша поднимает его левой рукой;

7) закидывание ноги на ногу: ведущая нога оказывается сверху;

8) просьба попрыгать на одной ноге последовательно, попеременно: левша начинает прыгать на левой ноге, правша — на правой;

9) измерение длины шага сантиметровой лентой: у ведущей ноги шаг длиннее;

10) пробы на одновременные действия обеими руками: возьмите в каждую кисть по карандашу и, действуя одновременно обеими руками, нарисуйте, не фиксируя взгляд, круг, квадрат и треугольник. Сравните качество линий и полноту изображения заданных геометрических фигур. Изображения, выполненные ведущей рукой, обычно выглядят более полными и правильными.

При наличии ограниченности во времени (интенсивная работа в поликлинике) можно определить скрытое левшество оценкой складывания кистей в замок, позы Наполеона, закидывания ноги на ногу, снижением когнитивных функций, анизорефлексией и наличием легких пирамидных знаков. Все данные стандартного протокола и характерных для левшества тестов фиксируются в текущей медицинской документации — истории болезни, карте амбулаторного пациента. За годы работы клиницистом-неврологом периодически организовывались временные творческие коллективы для решения конкретных научных задач по всем правилам хорошей клинической практики с двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием. Заполнялись единые кодовые карты для последующей статистической обработки фактического материала.

Учитывая, что при скрытом левшестве практически всегда имеется отчетливое снижение памяти, уже при сборе анамнеза жизни и болезни всегда оцениваются когнитивные функции с применением разработанного нами скринингового теста, который за 2–3 минуты позволяет оценить память.

При сборе анамнеза жизни и болезни один из первых задаваемых нами вопросов — «какова у вас память?» И, независимо от ее самооценки (типа «хорошая» или «отличная»), следует сразу использовать скрининговый тест [2, 3] на запоминание коротких фраз:

- 1) «один особенный оригинал»;
- 2) «два добрых диких дикобраза»;
- 3) «три толстых тихих темных тарантула»;
- 4) «четыре черных черепахи чесали череп черному чудаку»;
- 5) «пять полных перепелочек приятно пели, плотно пообедав».

Пациент должен их повторить, воспроизведя каждый раз последовательно с первой фразы (именно этим оценивается память на их сохранение). Интерпретация теста проста: при способности воспроизвести все 5 фраз память определяется как отличная; 4 фразы — хорошая, 3 фразы — удовлетворительная, 2 фразы — плохая, только 1 фразу — как очень плохая (преддементное состояние). При отсутствии произвольной речи определяется деменция.

Если значительно различаются самооценка памяти пациентом и оценка по результатам скринингового теста, можно оценивать состояние самокритики, что является функцией лобных долей.

В этом фрагменте работы анализируются 200 пациентов с положительными тестами на скрытое левшество и исследованием когнитивных функций с применением авторского скринингового теста. Возраст больных — от 30 до 65 лет (в среднем $41,0 \pm 5,3$ года), из них мужчин — 116 (58,0 %), женщин — 84 (42,0 %). При использовании стандартного исследования неврологического статуса у них были установлены следующие неврологические коморбидные диагнозы: ишемический мозговой инсульт — у 22 больных (11,0 %), дискогенно-венозная люмбосакральная радикуломиелоишемия — у 74 (37,0 %), рассеянный склероз — у 16 (8,0 %), вегетососудистая дистония с гипоталамическими пароксизмами — 74 (37,0 %), паркинсонизм — у 14 (7,0 %). Терапевтические и нейрореабилитационные мероприятия проводились с учетом клинических симптомов и признаков обеих коморбидных патологий и соблюдением правил хорошей клинической практики.

Первым был выполнен протокол о роли генетических факторов в передаче леворукости. Нам удалось исследовать 48 пар однойцевых близнецов в возрасте от 7 до 10 лет: 32 пары мальчиков и 16 пар девочек. Конкордантными по левшеству были мальчики 27 пар, в 5 парах близнецов леворукими были по одному мальчику. Среди девочек конкордантными по левшеству были только 7 пар, в 2 парах леворукость имели только по 1 девочке. Девочки 7 пар были праворукими.

В другом когортном исследовании, проведенном среди школьников 7-го и 8-го класса, из 732 человек девочек было 401, а мальчиков — 331. Левшество было выявлено у 23,5 % мальчиков и у 18,3 % девочек.

При проведении профосмотров на предприятиях атомной промышленности среди осмотренных 873 человек в возрасте от 30 до 50 лет мужчин было 539, а женщин — 334. Среди этого контингента левшество выявлено у 27 % мужчин и 21 % женщин. Более 85 % леворуких подтверждали наличие леворукости у одного или обоих родителей. Генеалогический анализ указывал на аутосомно-доминантный тип наследования леворукости.

Эти данные наших исследований подтверждают правильность дефиниции, что леворукость — генетически обусловленное преимущественное пользование левой рукой при выполнении целенаправленных действий.

Если человек сам себя не относит к левшам, но большинство тестов выполняет по леворукому типу, а ряд выработанных навыков (письмо, пользование ложкой и т.п.) совершает правой рукой, то в таких случаях мы говорим о скрытом левшестве. Первоначально мы обратили внимание, что среди пациентов, обращающихся к клиницистам — неврологам, психотерапевтам и психиатрам — с невротическими жалобами — повышенной возбудимостью, раздражительностью, нарушениями сна, головной болью, неприятными ощущениями в левой половине грудной клетки, периодическими нарушениями ритма сердца, с перебоями, повышенной утомляемостью, более 85 % являются носителями скрытого левшества.

Поэтому мы взяли за правило у всех неврологических пациентов при детальном исследовании неврологического статуса обязательно проводить тесты на леворукость, чтобы на этапе выделения неврологических симптомов и признаков, а также при формулировании синдромов и развернутого клинического диагноза всегда пытаться дифференцировать коморбидные состояния. Известно, что под коморбидностью понимается одновременное наличие у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени, с разным патогенезом. Естественно, выделение коморбидных состояний требуется для выработки патогенетически обоснованной индивидуальной лечебной стратегии и тактики.

Приведем одно из часто встречающихся (типичных) наблюдений.

Мужчина Б.В.И., 1991 г.р., садовник. В возрасте 24 лет после длительного стресса из-за тяжелой болезни отца с летальным исходом внезапно развился приступ ознобоподобной дрожи в теле с ощущением панического страха смерти, сердцебиением, затрудненным дыханием, головной болью пульсирующего характера, повышением АД до 180/95 мм рт.ст. при рабочем АД 110/75 мм рт.ст. Приступ продолжался около получаса,

больной был осмотрен врачом скорой помощи, принял валериановые капли и валокордин. Ощущал быструю утомляемость, постоянную слабость. Нарушился сон — стал поверхностным, с частыми пробуждениями, тревожными сновидениями. При работе наклонившись в огороде стал испытывать боли в шее, пояснице, общую слабость. За рулем автомобиля стали возникать состояния потемнения в глазах, сердцебиения, тревоги, нехватки воздуха.

В школьные годы учился средне, трудно было запоминать стихотворения и математические правила. Иногда на уроках развивалась головная боль с тошнотой, потемнением в глазах, нехваткой воздуха. АД было пониженным. В армии не служил по состоянию здоровья. С 20 лет часто испытывает боль в пояснице и ногах, особенно после ночного сна, утомляемость ног, помогает расхаживание.

Неврологический статус. Астеническое телосложение. ЧСС 62 удара в минуту, дыханий 24 в минуту. АД 110/75 мм рт.ст. Сглажена правая носогубная складка. Речь несколько смазанная, дизартричная. Язык с отчетливыми поперечными и продольными складками, единичными фасцикуляциями.

При прохождении скринингового теста пропускает слова начиная с третьей фразы (память удовлетворительная). Кисти складывает по леворукому типу. Руки в позе Наполеона также по леворукому типу. Обхват левого плеча на 1 см больше правого. Динамометрия правой кисти — 26 кг, левой — 30 кг. Глубокие рефлексы на руках оживлены, выше справа. Моторный ульнарный дефект по Вендеровичу справа. Также справа вызывается рефлекс Россолимо — Вендеровича. Брюшные рефлексy справа быстро истощаются при повторных вызываниях. Снижена сила в миотомах L4-S2 до 3 баллов. Обхват левого бедра на 1,5 см меньше левого, а правой голени — на 1,5 см меньше левой. Коленные рефлексy равномерны, справа вызывается супрапателлярный рефлекс. Ахилловы рефлексy низкие с двух сторон. Рефлекс с длинного разгибателя большого пальца отсутствует с двух сторон. Подошвенные рефлексy инертны. Пятнистая гипестезия в люмбосакральных дерматомах. Вибрационная чувствительность на лучевых костях — 18 с, а на лодыжках — по 3–4 с (при норме 21 с). В позе Ромберга легкое покачивание при закрывании глаз. Пяточно-коленную пробу выполняет неуверенно. Сглажен поясничный лордоз, умеренно ограничена амплитуда активных движений поясничного отдела позвоночника в стороны и вперед. Расширены подкожные вены в пояснично-крестцовом ромбе. Болезненна глубокая пальпация уплотненных трапециевидных и паравертебральных длинных мышц в грудном отделе позвоночника. При выполнении миофасциального релиза трапециевидных и длинных мышц спины боль в них исчезает.

Общий анализ крови и мочи без отклонений от нормы.

На выполненной магнитно-резонансной церебральной ангиографии выявлена гипоплазия левой позво-

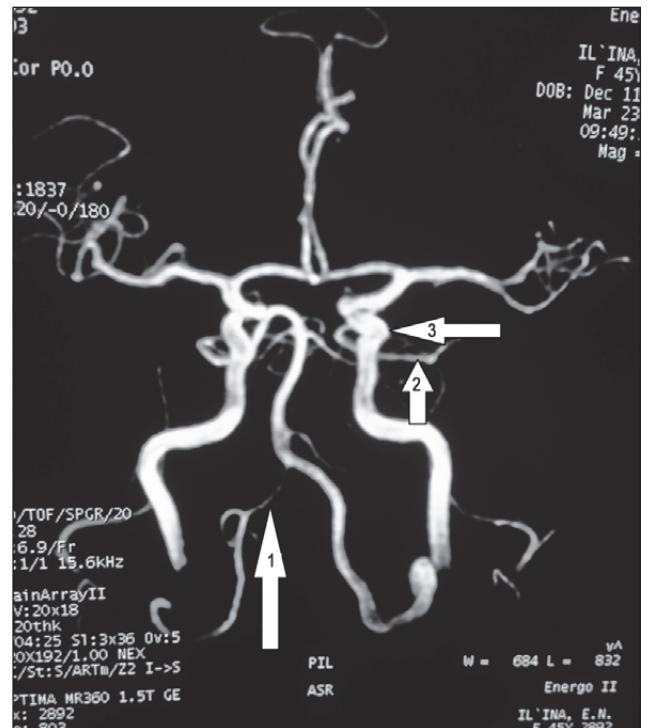


Рисунок 1. Наблюдение 1: магнитно-резонансная церебральная ангиография. Выявлена резкая гипоплазия левой позвоночной артерии, гипоплазия правой задней мозговой артерии и задняя трифуркация правой внутренней сонной артерии

ночной артерии и правой задней мозговой артерии, задняя трифуркация правой внутренней сонной артерии (рис. 1).

На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлена грыжа люмбосакрального диска со снижением высоты межпозвонковой щели (рис. 2), видны расширенные подкожные вены в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, а также расширенные корешковые вены конского хвоста.

Итак, клиническая картина у молодого пациента позволяет выделить несколько неврологических синдромов: 1) приступообразные головные боли с колебаниями АД, ознобopodobным дрожанием, чувством тревоги и паники, сердцебиением, тахикардией, нехваткой воздуха свидетельствуют о вегетососудистой дистонии с гипоталамическими пароксизмами смешанного типа; при наличии признаков скрытого левшества и снижения когнитивных функций синдром вегетососудистой дистонии можно отнести к проявлениям скрытого левшества; выявленная аномалия строения экстрацеребральных артерий в виде резкой гипоплазии левой позвоночной артерии, правой задней мозговой артерии, задней трифуркации правой внутренней сонной артерии, возможно, имеет значение в формировании асимметричной функции полушарий головного мозга, проявляя признаки скрытого левшества; 2) боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в ногах после ночного сна, улучшение при расхаживании, утомляемость ног при ходьбе, асимметричная гипотрофия



Рисунок 2. Наблюдение 1: МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Видна грыжа диска L5-S1, склерозирование нижней замыкательной пластинки пятого поясничного позвонка. Стрелками указаны расширенные подкожные вены в области пояснично-крестцового ромба

мышц бедер и голени, снижение и отсутствие глубоких рефлексов на ногах, резкое укорочение вибрационно-го чувства на лодыжках, выявление расширенных подкожных вен в нижних отделах позвоночника позволяют диагностировать дискогенно-венозную радикуломиелоишемию, что визуализировано при МРТ с оценкой состояния венозной системы люмбосакральных сегментов спинного мозга; 3) болезненно уплотненные трапециевидные и длинные мышцы спины с устранением при миофасциальном релизе позволяют диагностировать миофасциальный синдром шеи и спины.

Речь идет о коморбидности скрытого левшества с несколькими другими неврологическими синдромами, что требует проведения патогенетической терапии и курсов нейрореабилитационных мероприятий.

Хорошо известно, что у людей с доминирующей правополушарной деятельностью (леворукие) наиболее развита способность к творческой деятельности в комбинации с умением стратегически мыслить. Можно вспомнить классическое произведение писателя Николая Семеновича Лескова «Сказ о тульском косом Левше и о стальной блохе». Выдающееся произведение литературной классики XX века представляет Левшу как народного умельца с золотыми руками. Писатель под-

черкивает такую уникальную черту леворукости, как наличие высокого процента одаренности среди данной категории людей. Если это дети, то они предпочитают рисование, конструирование, музицирование и другие виды творческой деятельности. Большинство исследований как отечественных, так и зарубежных авторов посвящены раннему детству — роли генетических факторов и внешней среды на формирование асимметричности в строении и функционировании двух полушарий головного мозга, часто обозначая латерализацию в их развитии у детей в основном от 2 до 5 лет [4–20]. Именно в этот период происходит постнатальное морфологическое и функциональное созревание различных структур нервной системы.

По данным О.В. Шень [21], 100 % переученных левшей испытывали сильный дискомфорт в процессе адаптации к обществу в детском саду и в школе, так как чувствовали себя неуютно среди одноклассников в связи с отставанием в учебном процессе. При опросе родителей таких детей выяснялось, что в процессе переучивания в 72 % случаев дети стали неусидчивыми, нервными, малейший шорох вызывал у них страх, стук — вздрагивание. Каждый третий ребенок стал апатичным, вялым, заторможенным. У всех переучиваемых нарушались сон и аппетит, ухудшалась память и заметно снижалась успеваемость в школе.

В XX веке в нашей стране считалось правильным решение учить леворуких детей писать правой рукой. Однако многочисленные исследователи отмечали недостатки такой концепции. Было показано, что излишняя нагрузка на левое полушарие чревата осложнениями адаптации детей не только к учебному процессу, но и к обществу в целом. Психологическое давление родителей и педагогов порождает конфликт с внутренней природной необходимостью леворукого ребенка, и, как следствие, ребенок не проявляет своей индивидуальности, так как все свободное время посвящает изменению деятельности полушарий своего мозга.

По данным А.Ю. Арестовой [8], детям с доминирующей деятельностью правого полушария намного сложнее адаптироваться к школе, в результате чего возникает высокий уровень тревожности, а при сочетании с впечатлительностью ребенок быстро утомляется и теряет уверенность в своих возможностях.

С точки зрения медицины леворукость не является патологией или отклонением, так как это отражение устоявшейся деятельности левого и правого полушарий головного мозга. А заставляя ребенка изменить то, что заложено с рождения, педагог и родитель провоцируют развитие у него стрессового состояния, для которого характерны следующие симптомы и признаки: навязчивые страхи, излишняя возбудимость или, наоборот, заторможенность, вялость или неусидчивость, необоснованная нервозность, нарушения сна, аппетита, ухудшение памяти, с последующим развитием невроза.

Логика клинического мышления у невролога железная, а исследование неврологического статуса у здоровых людей, так же как и у неврологических пациентов, строго стандартное, последовательное по системам

и по возможности квантитативное (с получением достоверных цифр, параметров, например: периметрия полей зрения в градусах, сила сжатия кистей в килограммах, окружности верхних и нижних конечностей в сантиметрах, продолжительность восприятия вибрации камертона на костных выступах предплечий и голени в секундах и др.) [2, 3]. Когда эти конкретные данные фиксируются в медицинской документации, то в любой период болезни можно сопоставлять их в динамике под влиянием лечения, и главное, что эту динамику могут оценивать разные специалисты-неврологи.

На врачебном приеме нет времени проводить психологические тесты. Поэтому был предложен скрининговый тест на состояние когнитивных функций, к которым, в частности, относятся память, способность мыслить, познавать, осознавать, изучать, воспринимать, перерабатывать, передавать и использовать информацию о внешнем мире.

На следующем этапе исследования неврологического статуса используются приемы для определения левшества. При беседе с пациентом обращаем внимание на симметричность сокращения мимических мышц: у левши в покое сглажена правая носогубная складка, может быть опущен правый угол рта, в эмоциональных моментах заметно отставание в улыбке правой нижней мимической мускулатуры в начальной фазе улыбки («кривая» улыбка), то же можно заметить при показывании зубов. Уже в детские и юношеские годы люди замечают эту асимметрию улыбки («криворотость»), и у них возникает неосознанный негативизм к фотографированию («не хочу/не люблю фотографироваться»). В процессе беседы левша жестикулирует левой рукой. При складывании кистей в замок у левши большой палец оказывается верхним. При скрещивании рук на груди и животе (поза Наполеона) верхнее положение у локтя занимает левая рука. При исследовании бинокулярных зрительных функций у левши ведущим является левый глаз. При начале ходьбы первыми начинают двигаться левая голень и стопа (толчковой является левая нога).

Далее при детальном исследовании неврологического статуса можно заметить асимметрию силы сжатия кистей на несколько килограммов, асимметрию глубоких рефлексов на верхних и нижних конечностях (рефлексы выше справа), выявляется моторный ульнарный дефект по Вендеровичу справа, асимметрия брюшных рефлексов (чаще ниже справа), обнаруживаются патологические рефлексы только на одной кисти (знак Россолимо — Вендеровича, обычно справа) и на стопе (знак Бабинского, тыльный рефлекс Бехтерева), выявляется тиббиальная синкинезия Штрюмпеля справа.

Возможна асимметрия лицевого черепа и мимической мускулатуры, обхватов плеча, бедра и голени, а также строения грудной клетки (крупнее слева).

Наш опыт подсказывает, что начинать изучение неврологического статуса следует с выяснения наличия левшества, в частности, скрытого. При его выявлении и сообщении об этом пациентам некоторые испытывают тревогу и смущение от полученной информации.

Целесообразно успокоить человека: это нормально, такие люди особенно «качественные» — очень нежные, легковозбудимые, заботливые и ответственные, но при этом легко превращают муху в слона, тревожатся без видимой причины. Обычно на такую характеристику пациенты отвечаю фразой: «Это же про меня, откуда вы знаете?»

В обычной среде такие люди испытывают житейский дискомфорт, суетливы, вспыльчивы, с трудом сохраняют семейный очаг и часто отправляются в поисках лучшей жизни в регионы активного освоения природных ресурсов (на север России, в Сибирь, на Дальний Восток, где имеются солидные региональные коэффициенты — надбавки к зарплате). В те же регионы страны попадают по распределению и выпускники вузов — куда Родина пошлет. Работая неврологами в Красноярском крае, мы наблюдали, что среди самостоятельно приехавших в этот регион людей много лиц с невротическими нарушениями, и более 85 % из них были носителями скрытого левшества.

С широким внедрением аппаратных методов исследования сосудистой системы шеи и головного мозга (транскраниальная доплерография, МРТ-ангиография, спиралевидная компьютерная томография и т.п.) представляется возможным диагностировать различные особенности строения экстракраниальных и экстрацеребральных сосудов. При леворукости почти всегда обнаруживаются аномалии формирования виллизиева многоугольника в виде гипоплазии или аплазии одной или обеих задних соединительных артерий, а также гипоплазии или аномальные вхождения в позвоночный канал одной или обеих позвоночных артерий. Реже встречаются такие аномалии, как задняя или передняя трифуркация внутренней сонной артерии, чаще левой. Нередко выявляется извитость сонных или позвоночных артерий. Поскольку обнаруживаемые аномалии строения экстрацеребральных и экстракраниальных артерий, несомненно, являются врожденными, можно предполагать их патогенетическую значимость в формировании того или иного варианта левшества с различными клиническими проявлениями.

Литература пары последних десятилетий свидетельствует о продолжающемся научном интересе к проблеме левшества [22–56]. Опубликовано несколько монографий и руководств с освещением различных аспектов левшества [24, 29], обзорных метаанализов, посвященных этой проблеме [28]. Дискутируются вопросы патогенеза латерализации полушарий, роль генетических факторов, андрогенных и адреналовых рецепторов [32], стресса в период беременности и в неонатальном возрасте, влияния микроинсультов в перинатальном периоде [57]. Изучаются аспекты микроэлектродных нарушений и кристаллографии [58]. До сих пор не выяснены вопросы взаимосвязи врожденных генетических факторов с развитием аутизма в раннем детском возрасте [59, 60], а у юношей и лиц молодого возраста — с такими нередкими заболеваниями, как эпилепсия и шизофрения [64], так же как и состояния когнитивных функций при леворукости [65]. Анализируется

влияние леворукости на профессиональную деятельность хирургов [66–68], нейрохирургов, стоматологов и студентов [69, 70], спортсменов [71–75], творческие способности — к поэзии и т.п.

Функциональная МРТ позволяет оценить особенности функций различных зон головного мозга при различных психологических нагрузках у лиц с асимметрией полушарий мозга [76] и морфологическими структурами полушарий головного мозга [77, 78].

Вместе с тем в литературе отсутствует системная оценка клинических проявлений скрытого левшества и лечебно-реабилитационных мероприятий, что компенсируется нашими данными.

В заключение следует сказать, что наш многолетний опыт профессиональной деятельности и данные отечественной и зарубежной литературы позволяют сформулировать следующие положения:

1) в популяции различных народностей и племен встречается от 6 до 25 % людей с асимметрией полушарий головного мозга, обозначаемой левшеством;

2) приоритетно существует не менее трех вариантов левшества:

— истинная (полная) леворукость, когда человек знает, чувствует и действует, как леворукий, включая письмо. Это генетически обусловленное преимущественное пользование левой рукой при выполнении целенаправленных действий встречается у 5–6 % популяции. Значимых нарушений функций нервной системы у таких людей нет;

— скрытое левшество, когда пациент не осознает своего левшества или считает, что имеет только некоторые черты леворукости, однако большинство тестов выполняет, как леворукий. В популяции скрытое левшество, по нашим данным, встречается в свыше 25 % случаев;

— коморбидное левшество — сочетание одного или нескольких неврологических заболеваний с клиническими признаками скрытого левшества;

3) скрытое левшество имеет отчетливые клинические полиморфные проявления в виде астеновегетосудистой дистонии с гипоталамическими пароксизмами, невротических, тревожно-фобических, обсессивно-компульсивных расстройств, нередко с диссомнией, снижением когнитивных функций. В неврологическом статусе выявляются легкие очаговые и проводниковые признаки с асимметрией мимической иннервации, анизорефлексией, легкими патологическими кистевыми и стопными знаками и др.;

4) выявляемая клиника скрытого левшества требует проведения лечебно-реабилитационных комплексов, состоящих из мероприятий здорового образа жизни: лечебной физкультуры, мягких методик мануальной терапии, дренажно-венозных упражнений для ног перед сном (и при горизонтальном отдыхе днем) с дыхательной гимнастикой — коррекцией дыхания в две фазы вдоха и выдоха с наполнением воздухом живота и грудной клетки, сухих и водных ванн (кислородные, жемчужные, солено-хвойные, скипидарные по А.С. Залманову), физиотерапии, иглорефлексотерапии

и др. Рекомендуются последовательное введение лекарственных препаратов (вазоактивных, вентонизирующих, нейроцитопротективных, вегетотропных, миорелаксантов, анксиолитиков, витаминов): а) детралекс по 500 мг утром и вечером в течение 1 мес., затем перерыв в приеме лекарств 7–10 дней; б) кортексин по 10 мг растворить в 2 мл физраствора, вводить в/м в первой половине дня ежедневно, № 10 — 20 инъекций, перерыв 10 дней; в) семакс по 2 капли в обе ноздри утром и вечером в течение 2 недель, перерыв 10 дней; г) мексидол по 2 мл в/м ежедневно № 10, затем по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 мес., перерыв 10 дней; д) цитофлавин по 1 табл. 2 раза в день в течение 1 мес., перерыв 10 дней; е) пантогам актив по 1 капс. 2 раза в день в течение 1 мес.; ж) афобазол по 1 табл. 2 раза в день в течение 20 дней; санаторно-курортное лечение.

Прогноз благоприятный. Повторные курсы медикаментозной терапии проводятся по мере декомпенсации физиологических функций организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Демичев А.П. К генезу леворукости и о важности учета ее проявлений в диагностике заболеваний головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1950. 16 с.
2. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Руководство для врачей. 10-е изд. СПб.: Политехника, 2017. 623 с.
3. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни: Учебное пособие. 10-е изд., доп. Под ред. А.В. Амелина, Е.Р. Баранцевича. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 568 с.
4. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. В 2 т. Под общ. ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова: БИНОМ, 2013. Т. 1. 556 с. Т. 2. 557-1038 с.
5. Айрапетянц В.А. Леворукий ребенок. Воспитание и обучение детей с нарушениями развития. 2003. № 3. С. 51-58.
6. Айрумян Г.С. Исторический аспект проблемы леворукости. Молодой ученый. Педагогика. 2012. № 11(46). С. 387-389.
7. Анна А.Г. Специфика профориентационной работы с леворукими подростками в общеобразовательной школе. Символ науки. 2017. № 5. С. 153-155.
8. Арестова А.Ю. Педагогические условия музыкального развития леворуких детей в системе дополнительного образования: Автореф. дис. ... канд. педагог. наук. М., 2005. 171 с.
9. Аскалонова С.Б., Тарасова О.П. Изучение функциональной специализации полушарий головного мозга // Актуальные вопросы современной психологии и педагогики: Сборник докладов XIX Международной научной конференции. Под ред. А.В. Горбенко. 2014. С. 99-103.
10. Афанасьева И.С. Ребенок — «искусственный» левша. Воспитание и обучение детей младшего возраста. 2018. № 7. С. 249-250.
11. Баарс Б., Гейдж Н. Мозг, познание, разум: Введение в когнитивные нейронауки. В 2 т. Перевод 2-го английского издания

под общ. ред. В.В. Шульговского. 2-е изд., испр. М.: Лаборатория знаний, 2016. 541 с.

12. Безруких М.М., Князева М.Г. Если ваш ребенок левша. Тула: Арктоус, 2006.

13. Вергунов Е.Г., Николаева Е.И. Частота негативных коннотаций термина «леворукость» в научной литературе конца 19–20 столетий. Асимметрия. 2017. Т. 11. № 1. С. 11–38.

14. Горбунов А.В., Молоткова О.А., Ефимова Т.Н., Дронова Г.И. Определение доминантного полушария головного мозга у детей школьного возраста и у больных неврологического профиля. Вестник Тамбовского университета. Серия «Естественные и технические науки». 2014. Т. 19. № 1. С. 81–82.

15. Зотова А.А. История развития теории и практики обучения леворуких детей в отечественной педагогике (середина XX — начало XXI в.). Проблемы современного педагогического образования. 2015. № 47–1. С. 98–103.

16. Ленко А.К. Частота встречаемости право- и леворукости среди студентов разных специальностей КИПУ. ОБЖ: Основы безопасности жизни. 2017. № 2. С. 40–43.

17. Медведева Н.Е., Рыжов А.Я., Юшкова О.И. Особенности мануальной асимметрии при моделировании операторской деятельности лиц умственного труда. Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 12. С. 46–50.

18. Неврология раннего детского возраста. Под ред. С.К. Евтушенко. Киев: Медкнига, 2016. 220 с.

19. Оршацкая С.В. Феномен леворукости в зарубежных исследованиях // Актуальные проблемы социальной психологии: Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. О.А. Белобрыкиной, М.И. Кошеновой. 2017. С. 189–192.

20. Ремеева А.Ф. К вопросу о недопустимости переучивания левшей // Региональная история: методология, источники, историография: Сб. научных трудов 3-х Международных Усмановских чтений. 2016. С. 190–193.

21. Шень О.В. Левша: переучивать или нет? // Наука и социум: Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. Е.Л. Сорокина. 2017. С. 154–156.

22. Шилова М.Н., Зверева Г.Н. Что надо знать о леворукости ребенка // Перспективы развития науки и образования: Сб. научных трудов по мат-лам Международной научно-практической конференции. В 3 ч. 2017. С. 122–123.

23. Annet M. *Left, right, hand and brain: the right shift theory*. London and Hillsdale, NJ: Erlbaum Associates, 1985. 217 p.

24. Brett E.M. *Paediatric Neurology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. 924 p.

25. Dollfus S., Alary M., Razafimandimby A., Prelipceanu D. et al. Familial sinistrality and handedness in patients with first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Laterality*. 2012. № 17(2). P. 217–24. doi: 10.1080/1357650X.2011.558510. Epub 2011 Sep 14.

26. Ozgener B. Extreme behavioral lateralization and the remodeling of the distal humerus. *Am. J. Hum. Biol.* 2012 Jul–Aug. № 24(4). P. 436–40. doi: 10.1002/ajhb.22240. Epub 2012 Feb 5.

27. Papadatou-Pastou M., Ntolka E., Schmitz J., Martin M., Munafò M.R., Ocklenburg S., Paracchini S. Human handedness: A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2020 Jun. № 146(6). P. 481–524. doi: 10.1037/bul0000229. Epub 2020 Apr 2.

28. Papadatou-Pastou M., Sáfár A. Handedness prevalence in the deaf: Meta-analyses. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2016 Jan.

№ 60. P. 98–114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.013. Epub 2015 Nov 26.

29. Swaiman K.F., Ashwal S. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. 3rd ed. St. Louis, Baltimore: Mosby, 1999. Vol. 1. 746 p.

30. Tran U.S., Stieger S., Voracek M. Latent variable analysis indicates that seasonal anisotropy accounts for the higher prevalence of left-handedness in men. *Cortex*. 2014 Aug. № 57. P. 188–97. doi: 10.1016/j.cortex.2014.04.011. Epub 2014 May 9.

31. Villar-Rodríguez E., Palomar-García M.Á., Hernández M., Adrián-Ventura J., Olcina-Sempere G., Parcet M.A., Ávila C. Left-handed musicians show a higher probability of atypical cerebral dominance for language. *Hum. Brain Mapp.* 2020 Jun 1. № 41(8). P. 2048–2058. doi: 10.1002/hbm.24929. Epub 2020 Feb 7.

32. Arning L., Ocklenburg S., Schulz S., Ness V. et al. Handedness and the X chromosome: the role of androgen receptor CAG-repeat length. *Sci Rep.* 2015 Feb 9. № 5. P. 8325. doi: 10.1038/srep08325.

33. Willems R.M., Van der Haegen L., Fisher S.E., Francks C. On the other hand: including left-handers in cognitive neuroscience and neurogenetics. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014 Mar. № 15(3). P. 193–201. doi: 10.1038/nrn3679. Epub 2014 Feb 12.

34. Young G. et al. *Manual specialization and the developing Brain*. New York: Academic Press, 1983. 250 p.

35. Zhao D., Hopkins W.D., Li B. Handedness in nature: first evidence on manual laterality on bimanual coordinated tube task in wild primates. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2012 May. № 148(1). P. 36–44. doi: 10.1002/ajpa.22038. Epub 2012 Mar 13.

36. Zheng M., McBride C., Ho C.S., Chan J.K., Choy K.W., Paracchini S. Prevalence and heritability of handedness in a Hong Kong Chinese twin and singleton sample. *BMC Psychol.* 2020. Apr 22. № 8(1). P. 37. doi: 10.1186/s40359-020-00401-9.

37. Chan Y.K., Loh P.S. Handedness in man: The energy availability hypothesis. *Med. Hypotheses*. 2016 Sep. № 94. P. 108–11. doi: 10.1016/j.mehy.2016.06.018. Epub 2016 Jun 15.

38. Christman S.D. The poetry of handedness. *Laterality*. 2010 Nov. № 15(6). P. 651–8. doi: 10.1080/13576500903107817. Epub 2009 Jul 28.

39. Cathenis K., Fleerackers J., Willaert W., Ballaux P., Goossens D., Hamerlijnck R. Left-handedness in cardiac surgery: who's right? *Left-handedness in cardiac surgery: who's right? Acta Chir. Belg.* 2019 Jul. № 16. P. 1–5. doi: 10.1080/00015458.2019.1642599. [Epub ahead of print].

40. Cheng B., Liang C., Li P., Liu L., Cheng S., Ma M., Zhang L., Qi X., Wen Y., Zhang F. Evaluating the Genetic Correlations Between Left-Handedness and Mental Disorder Using Linkage Disequilibrium Score Regression and Transcriptome-Wide Association Study. *Biochem. Genet.* 2020 Apr. № 58(2). P. 348–358. doi: 10.1007/s10528-020-09952-3. Epub 2020 Feb 25.

41. Cherbuin N., Sachdev P.S., Anstey K.J., Cherbuin N., Sachdev P.S., Anstey K.J. Mixed handedness is associated with greater age-related decline in volumes of the hippocampus and amygdala: the PATH through life study. *Brain Behav.* 2011 Nov. № 1(2). P. 125–34. doi: 10.1002/brb3.24.

42. Churchill J.F., Jgna E., Sent R. The association of position et birth and handedness. *Pediatrics*. 1962. № 29. P. 307–309.

43. Corballis M.C. *Human Laterality*. New York: Academic Press, 1983. 270 p.

44. Darvik M., Lorås H., Pedersen A.V. The Prevalence of Left-Handedness Is Higher Among Individuals With Developmental Co-

- ordination Disorder Than in the General Population. *Front Psychol.* 2018 Oct 18. № 9. P. 1948. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01948. eCollection 2018.
45. David R.B. *Child and Adolescent Neurology.* St. Louis, Baltimore: Mosby, 1998. 640 p.
46. Davidson T., Tremblay F. Hemispheric differences in corticospinal excitability and in transcallosal inhibition in relation to degree of handedness. *PLoS One.* 2013 Jul 25. № 8(7). e70286. doi: 10.1371/journal.pone.0070286. Print 2013.
47. Dollfus S., Alary M., Razafimandimby A., Prelipceanu D. et al. Familial sinistrality and handedness in patients with first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Laterality.* 2012. № 17(2). P. 217-24. doi: 10.1080/1357650X.2011.558510. Epub 2011 Sep 14.
48. Dragović M., Milenković S., Kocijancić D., Zlatko S. Etiological aspect of left-handedness in adolescents. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2013 May-Jun. № 141(5-6). P. 354-8.
49. De Kovel C.G.F., Carrión-Castillo A., Francks C. A large-scale population study of early life factors influencing left-handedness. *Sci Rep.* 2019 Jan 24. № 9(1). P. 584. doi: 10.1038/s41598-018-37423-8.
50. Denckla M.B. Development of speed in repetitive and successive finger movements in normal children. *Devel. Med. Child Neurol.* 1973. № 15. P. 615-645.
51. Denckla M.B. Development of motor in normal children. *Dev. Med. Child.* 1974. № 16. P. 729-741.
52. Dinomais M., Thébault G., Hertz-Pannier L., Gautheron V., Nguyen The Tich S. et al. Is there an excess of left-handedness after neonatal stroke? *Cortex.* 2017 Nov. № 96. P. 161-164. doi: 10.1016/j.cortex.2017.08.007. Epub 2017 Aug 16.
53. Dirnberger G. Handedness is modulated by sex and self-perception. *Laterality.* 2012. № 17(3). P. 275-86. doi: 10.1080/1357650X.2011.568488. Epub 2011 Jul 12.
54. Ellis L., Skorska M.N., Bogaert A.F. Handedness, sexual orientation, and somatic markers for prenatal androgens: Are south-paws really that gay? *Laterality.* 2017 Mar. № 22(2). P. 157-180. doi: 10.1080/1357650X.2016.1151024. Epub 2016 Mar 1.
55. Fanella M., Frascarelli M., Lambiase C., Morano A., Unolt M. et al. Myoclonic epilepsy, parkinsonism, schizophrenia and left-handedness as common neuropsychiatric features in 22q11.2 deletion syndrome. *J. Med. Genet.* 2020 Mar. № 57(3). P. 151-159. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106223. Epub 2019 Sep 10.
56. Fagard J., Chapelain A., Bonnet P. How should "ambidexterity" be estimated? *Laterality.* 2015. № 20(5). P. 543-70. doi: 10.1080/1357650X.2015.1009089. Epub 2015 Feb 10.
57. Dinomais M., Thébault G., Hertz-Pannier L., Gautheron V., Nguyen The Tich S. et al. Is there an excess of left-handedness after neonatal stroke? *Cortex.* 2017 Nov. № 96. P. 161-164. doi: 10.1016/j.cortex.2017.08.007. Epub 2017 Aug 16.
58. Grigoriev S.V., Potapova N.M., Siegfried S.A., Dyadkin V.A. et al. Chiral properties of structure and magnetism in Mn(1-x)Fe(x)Ge compounds: when the left and the right are fighting, who wins? *Phys. Rev. Lett.* 2013 May 17. № 110(20). P. 207201. Epub 2013 May 13.
59. Porac C., Coren S. *Lateral preferences and human behavior.* New York: Springer-Verlag, 1981. 357 p.
60. Preslar J., Kushner H.I., Marino L., Pearce B. Autism, lateralisation, and handedness: a review of the literature and meta-analysis. *Laterality.* 2014. № 19(1). P. 64-95. doi: 10.1080/1357650X.2013.772621. Epub 2013 Mar 12.
61. Preti A., Sisti D., Rocchi M.B., Busca M. et al. Male-female differences in left-handedness in Sardinia, Italy. *Laterality.* 2011 Nov. № 16(6). P. 737-52. doi: 10.1080/1357650X.2010.515991. Epub 2011 Jun 24.
62. Preti A., Usai I., Pintus E., Sardu C., Petretto D.R., Masala C. Left-handedness is statistically linked to lifetime experimentation with illicit drugs. *Laterality.* 2012. № 17(3). P. 318-39. doi: 10.1080/1357650X.2011.575786. Epub 2011 Oct 13.
63. Raja M. Did Mozart suffer from Asperger syndrome? *J. Med. Biog.* 2015 May. № 23(2). P. 84-92. doi: 10.1177/0967772013503763. Epub 2013 Sep 27.
64. Ocklenburg S., Güntürkün O., Hugdahl K., Hirnstein M. Laterality and mental disorders in the postgenomic age — A closer look at schizophrenia and language lateralization. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2015 Dec. № 59. P. 100-10. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.019. Epub 2015 Oct 24.
65. Cheng B., Liang C., Li P., Liu L., Cheng S., Ma M., Zhang L., Qi X., Wen Y., Zhang F. Evaluating the Genetic Correlations Between Left-Handedness and Mental Disorder Using Linkage Disequilibrium Score Regression and Transcriptome-Wide Association Study. *Biochem. Genet.* 2020 Apr. № 58(2). P. 348-358. doi: 10.1007/s10528-020-09952-3. Epub 2020. Feb 25.
66. Anderson M., Carballo E., Hughes D., Behrer C., Reddy R.M. Challenges training left-handed surgeons. *Am. J. Surg.* 2017 Sep. № 214(3). P. 554-557. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.12.011. Epub 2016 Dec 31.
67. Callahan D., de Virgilio C., Tillou A., DeUgarte D.A. Medical student hand preference, perceived dexterity, and impact of handedness on training. *J. Surg. Res.* 2016 Jul. № 204(1). P. 114-7. doi: 10.1016/j.jss.2016.04.046. Epub 2016 Apr 28.
68. Catheris K., Fleerackers J., Willaert W., Ballaux P., Goossens D., Hamerlijnck R. Left-handedness in cardiac surgery: who's right? *Acta Chir. Belg.* 2019 Jul. № 16. P. 1-5. doi: 10.1080/00015458.2019.1642599.
69. Al-Johany S.S. A survey of left-handed dental students and interns in Saudi Arabia. *J. Dent. Educ.* 2013 Jan. № 77(1). P. 105-12.
70. Al Lawati I., Al Maskari H., Ma S. "I am a lefty in a right-handed world": Qualitative analysis of clinical learning experience of left-handed undergraduate dental students. *Eur. J. Dent. Educ.* 2019 Aug. № 23(3). P. 316-322. doi: 10.1111/eje.12432. Epub 2019 Feb 22.
71. Barrenetxea-Garcia J., Torres-Unda J., Esain I., Gil S.M. Relative age effect and left-handedness in world class water polo male and female players. *Laterality.* 2019 May. 24(3). P. 259-273. doi: 10.1080/1357650X.2018.1482906. Epub 2018 Jun 1.
72. Lawler T.P., Lawler F.H. Left-handedness in professional basketball: prevalence, performance, and survival. *Percept. Mot. Skills.* 2011 Dec. № 113(3). P. 815-24.
73. Loffing F., Hagemann N., Strauss B. Left-handedness in professional and amateur tennis. *PLoS One.* 2012. № 7(11). e49325. doi: 10.1371/journal.pone.0049325. Epub 2012 Nov 7.
74. Loffing F. Left-handedness and time pressure in elite interactive ball games. *Biol. Lett.* 2017 Nov. № 13(11). pii: 20170446. doi: 10.1098/rsbl.2017.0446.
75. Loffing F., Sölter F., Hagemann N. Left preference for sport tasks does not necessarily indicate left-handedness: sport-specific lateral preferences, relationship with handedness and implications for laterality research in behavioural sciences. *PLoS One.* 2014 Aug 20.

№ 9(8). e105800. doi: 10.1371/journal.pone.0105800. eCollection 2014.

76. Heckendorf E., Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzen-doorn M.H., Huffmeijer R. Neural responses to children's faces: Test-retest reliability of structural and functional MRI. *Brain Behav.* 2019 Mar. № 9(3). e01192. doi: 10.1002/brb3.1192. Epub 2019 Feb 9.

77. Guadalupe T., Willems R.M., Zwiers M.P., Arias Vasquez A. et al. Differences in cerebral cortical anatomy of left- and right-

handers. *Front. Psychol.* 2014 Mar 28. № 5. P. 261. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00261. eCollection 2014.

78. Sander M.M., Scheffler C. Bilateral asymmetry in left handers increased concerning morphological laterality in a recent sample of young adults. *Anthropol. Anz.* 2016 Nov 1. № 73(4). P. 335-342. Epub 2016 Aug 30.

Получено/Received 04.02.2020

Рецензировано/Revised 14.02.2020

Принято в печать/Accepted 20.02.2020 ■

Скоромець О.А.¹, Євтушенко С.К.², Амелін О.В.¹, Баранцевич Є.Р.¹, Ваганова Ю.С.¹, Дьяконов М.М.¹, Жуковська Н.В.¹, Заславський Л.Г.¹, Казаков В.М.¹, Коренко А.Н.¹, Краснов В.С.¹, Макарова О.Т.¹, Пономарьов Г.В.¹, Пугачова Е.Л.¹, Сиделковський О.Л.³, Скоромець А.П.¹, Скоромець А.Т.¹, Скоромець Т.А.¹, Смолко Д.Г.¹, Сорокоумов В.А.¹, Стучевський Ф.Р.¹, Тимофеева О.О.¹, Тотолян Н.А.¹, Шулешова Н.В.¹, Шуміліна М.В.¹

¹Перший Санкт-Петербурзький державний бюджетний медичний університет ім. І.П. Павлова, м. Санкт-Петербург, Росія

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

³Клініка сучасної неврології «Аксімед», м. Київ, Україна

Як можна поліпшити інформаційність неврологічного статусу (коморбідне лівшество)

Резюме. Аналізуються 200 пацієнтів з позитивними тестами на приховане лівшество та дослідженням когнітивних функцій із застосуванням авторського скринінгового тесту. Вік хворих — від 30 до 65 років (в середньому $41,0 \pm 5,3$ року), із них чоловіків — 116 (58,0 %), жінок — 84 (42,0 %). При використанні стандартного дослідження неврологічного статусу в них були встановлені такі неврологічні коморбідні діагнози: ішемічний мозковий інсульт — у 22 хворих (11,0 %), дискогенно-венозна люмбосакральна радикуломієлоішемія — у 74 (37,0 %), розсіяний склероз — у 16 (8,0 %), вегетосудинна дистонія з гіпоталамічними пароксиз-

мами — у 74 (37,0 %), паркінсонізм — у 14 (7,0 %). Дослідження тестів на приховане лівшество і стан когнітивних функцій на додаток до стандартного вивчення неврологічного статусу значно розширює коло діагностичних можливостей. Терапевтичні й нейрореабілітаційні заходи повинні проводитися з урахуванням клінічних симптомів та ознак усіх коморбідних патологій і дотриманням правил хорошої клінічної практики.

Ключові слова: лівшество повне, приховане, коморбідне; ішемічний інсульт; дискогенно-венозна радикуломієлоішемія; вегетосудинна дистонія; розсіяний склероз; паркінсонізм

A.A. Skoromets¹, S.K. Yevtushenko², A.V. Amelin¹, E.R. Barantsevich¹, Yu.S. Vaganova¹, M.M. Dyakonov¹, N.V. Zhukovskaia¹, L.G. Zaslavskii¹, V.M. Kazakov¹, A.N. Korenko¹, V.S. Krasnov¹, O.T. Makarova¹, G.V. Ponomarev¹, E.L. Pugacheva¹, A.L. Sidelkovskiy³, A.P. Skoromets¹, A.T. Skoromets¹, T.A. Skoromets¹, D.G. Smolko¹, V.A. Sorokoumov¹, T.R. Stuchevskaia¹, A.A. Timofeeva¹, N.A. Totolyan¹, N.V. Shuleshova¹, M.V. Shumilina¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

³Clinic of Modern Neurology "Aksimed", Ukraine, Kyiv, Ukraine

How to improve the informational value of a neurological status (comorbid left-handedness)

Abstract. We analyze data of 200 patients with positive tests for latent left-handedness and study of cognitive function using the author's screening test. The age of the patients was from 30 to 65 years (on average 41.0 ± 5.3 years), of whom 116 (58.0 %) were men, 84 (42.0 %) — women. Using a standard study of the neurological status, the following neurological comorbid diagnoses were established: ischemic cerebral stroke — in 22 patients (11.0 %), discogenic-venous lumbosacral radiculomyeloischemia — in 74 (37.0 %), multiple sclerosis — in 16 (8.0 %), vegetative-vascular dystonia with hypothalamic paroxysms — in 74 (37.0 %), parkin-

sonism — in 14 (7.0 %). Studying the tests for latent left-handedness and the state of cognitive functions, in addition to the standard study of neurological status, significantly expand the range of diagnostic possibilities. Therapeutic and neurorehabilitation measures should be carried out taking into account the clinical symptoms and signs of all comorbid pathologies and adherence to the rules of good clinical practice.

Keywords: left-handedness complete, latent, comorbid; ischemic stroke; discogenic-venous radiculomyeloischemia; vegetative-vascular dystonia; multiple sclerosis; parkinsonism

УДК 616.899-053.2.602

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215137>Петрів Т.І.¹, Татарчук М.М.¹, Цимбалюк Ю.В.¹, Цимбалюк В.І.²¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна²Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Клітинні технології в комплексі лікування розладів аутистичного спектра

Резюме. Розлади аутистичного спектра (РАС) є досить поширеною патологією, що діагностується у 1 % дітей і чинить значний вплив на життєдіяльність індивіда та його близьких. РАС на даному етапі є невиліковною хворобою, але рання діагностика і вчасно початі лікувально-реабілітаційні заходи можуть покращити розуміння особливих потреб пацієнта та допомогти з адаптацією в суспільстві. Велика кількість факторів асоційовані з ризиком розвитку РАС: низька вага дитини при народженні, немолодий вік батьків на момент зачаття, порушення метаболізму й автоімунні захворювання у матері (діабет, ожиріння), внутрішньоутробні інфекції, прийом вальпроєвої кислоти або інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інтоксикація пестицидами. Часто у дітей з РАС зустрічаються порушення імунітету, шлунково-кишкові розлади та дисбактеріоз кишечника. Дослідження імунного статусу дітей із РАС підтвердили наявність патології щонайменше в половині з них, що відображається в патологічному цитокіновому профілі. Крім того, встановлений прямо пропорційний зв'язок між зростанням рівня прозапальних цитокінів і поглибленням порушень соціальної поведінки. Отримані також дані, що свідчать про активацію астроглії та мікроглії в пацієнтів з РАС. Зважаючи на особливості етіопатогенезу РАС, одним із перспективних методів лікування може бути клітинна терапія. Клітинні регенеративні технології є надзвичайно перспективними у лікуванні хронічних інвалідизуючих захворювань нервової системи, ефективні методи лікування яких на сьогодні відсутні. Дані численних *in vitro*, доклінічних і клінічних досліджень демонструють позитивний ефект від застосування мезенхімальних стовбурових клітин при низці захворювань, що мають нейроавтоімунну та нейродегенеративну складову. Даний огляд висвітлює сучасний стан проблеми лікування пацієнтів з розладами аутистичного спектра за допомогою регенеративних клітинних технологій.

Ключові слова: розлади аутистичного спектра; регенеративні клітинні технології; мезенхімальні стовбурові клітини; огляд

Вступ

Розлади аутистичного спектра (РАС) є досить поширеною патологією, що діагностується у 1 % дітей і чинить значний вплив на життєдіяльність індивіда та його близьких. Останнє дослідження, проведене Центрами контролю і профілактики (США), оцінює поширеність РАС у Сполучених Штатах як 11,3 на 1000 населення. За п'ять років — з 2009 по 2013 рік — захворюваність на РАС, згідно з офіційними статистичними даними МОЗ України, зросла на 194 %: з 0,55 до 1,61 на 100 000 дитячого населення [1].

Згідно з адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах, 2015 р., термін «аутизм» характеризує якісні відмінності, труднощі у побудові соціальних стосунків і спілкуванні та особливу стереотипність поведінки. Нещодавні спостереження більш високих рівнів аутизму призвели до побоювань, що поширеність цього захворювання може зростати. Різні чинники, зокрема відмінності у критеріях і методах діагностики, віці обстежуваних дітей і місці проведення дослідження, можуть сприяти його помітному зростанню [1, 2].

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Mezhdunarodnyj neurologičeskij žurnal»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Петрів Тарас Ігоревич, кандидат медичних наук, відділення відновної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: petrivtaras@gmail.com, контактний тел.: +380969412814.

For correspondence: Taras Petriv, PhD, Department of recovery neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: petrivtaras@gmail.com, phone: +380969412814.

РАС на даному етапі є невиліковною хворобою, але рання діагностика і вчасно початі лікувально-реабілітаційні заходи можуть покращити розуміння особливих потреб пацієнта та допомогти з адаптацією в суспільстві.

РАС діагностуються у дітей, молоді та дорослих, якщо їх поведінка відповідає критеріям, визначеним у Міжнародній статистичній класифікації хвороб та споріднених проблем, пов'язаних зі здоров'ям (МКХ-10), та Настанові з діагностики, статистики і класифікації психічних порушень (DSM), і має значний вплив на їх життєдіяльність. Дана поведінка визначається певною групою розладів з різними причинами і проявами [1].

Згідно з даними «Посібника з діагностики і статистики психічних розладів» Американської асоціації психіатрів п'ятого видання (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V), для діагностування РАС пацієнт повинен відповідати трьом наступним критеріям [3]:

1) труднощі в соціальній емоційній взаємодії, включно з проблемами соціального підходу, спілкування, обміну інтересами та іншими видами вираження і розуміння емоцій;

2) труднощі у невербальній комунікації, що використовується з метою соціальної взаємодії, включно з порушенням зорового контакту та мови жестів, труднощі у розумінні та застосуванні невербальних видів комунікації, зокрема міміки;

3) труднощі в ініціюванні та підтримці комунікації зі сторонніми людьми (не батьками або опікунами), включно з відсутністю інтересу до оточуючих, складністю у відповіді на інформацію різного соціального контексту або з участю у спільних іграх, що потребують уваги.

Критерії діагнозу РАС, згідно з DSM-V, включають наявність хоча б 2 із 4 наступних особливостей поведінки:

1) стереотипне мовлення, повторювані рухи, ехолалія (повторення слів або фраз, іноді з телевізійних шоу або від інших людей) та повторне стереотипне використання предметів або ненормальних фраз;

2) жорстке дотримання ритуалізованих моделей словесної або невербальної поведінки та надзвичайний опір її зміні (наприклад, наполягання на тому, щоб пройти той самий маршрут до школи, їсти ту саму їжу через кольоровий малюнок, повторюючи ті ж запитання); пацієнт може ставати дуже напруженим або навіть агресивним при невеликих змінах цих процедур;

3) сильно обмежені інтереси з ненормальною інтенсивністю або фокусом, зокрема сильною прихильністю до незвичайних об'єктів або нав'язливістю певними інтересами;

4) надмірна, недостатня або спотворена реакція на сенсорні подразники навколишнього середовища, зокрема відсутність реакції на больовий подразник, різкий негативізм до певних звуків, захоплення предметами, що можуть обертатися навколо своєї осі.

Часто крім РАС у пацієнта наявні також інші психічні розлади, що в майбутньому супроводжуються синдромом взаємного обтяження у психічній сфері. Близько половини з таких пацієнтів мають низький рівень IQ [1, 3].

Поширеність РАС при деяких медичних станах, асоційованих з аутизмом [1]:

- 1) інтелектуальна недостатність — 27,9–31,0 %;
- 2) синдром ламкої X-хромосоми — 24–60 %;
- 3) туберозний склероз — 26–79 %;
- 4) неонатальна енцефалопатія/епілептична енцефалопатія/інфантильні спазми — 4–14 %;
- 5) церебральний параліч — 15 %;
- 6) синдром Дауна — 6–15 %;
- 7) м'язова дистрофія — 3–37 %;
- 8) нейрофіброматоз — 4–8 %.

Часто у дітей з РАС зустрічаються порушення імунітету, шлунково-кишкові розлади та дисбактеріоз кишечника. Клінічними маркерами, що корелюють зі ступенем тяжкості проявів РАС, є підвищений рівень серотоніну та гомоцистеїну в сироватці крові пацієнтів [4, 5].

Порушення імунної реактивності та концепція запалення в центральній нервовій системі при РАС

Вперше теорія про зв'язок дисфункції імунітету та РАС була висунута Money та співавт. у 1971 році [6]. Попередніми дослідженнями встановлено зв'язок між генералізованою активацією імунної системи матері в антенатальному періоді та ризиком розвитку РАС у плода [2, 6]. Дослідження імунного статусу дітей з РАС підтвердили наявність патології щонайменше у половини з них, що відображається в патологічному цитокіновому профілі. Крім того, встановлений прямо пропорційний зв'язок між зростанням рівня прозапальних цитокінів і поглибленням порушень соціальної поведінки [7].

Ключову роль у зв'язку між активацією імунної системи у матері та ушкодженням нервової системи плода відводять інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) завдяки його можливості проникати через гематоплацентарний бар'єр на відміну від, наприклад, β -субодиниці інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 β) та фактора некрозу пухлини α (TNF- α) [7, 8]. В експерименті ця теорія була доведена шляхом введення блокаторів ІЛ-6, що нівелювало негативний вплив активації імунної системи експериментальних тварин на функцію центральної нервової системи [6].

В дослідженні Kordulewska та співавт. [8] у зразках сироватки крові дітей з підтвердженим діагнозом РАС виявляли значно вищий рівень ІЛ-4 і ІЛ-13 та, навпаки, зниження секреції ІЛ-10, що свідчить про сенсibiliзацію та дисрегуляцію імунітету. Ху та співавт. виявляли підвищений рівень TNF- α у мононуклеарах периферичної крові (МНПК) та лікворі навіть при нормальній його концентрації у сироватці крові. МНПК зразків сироватки, відібраної у пацієнтів з РАС, активовані ліпополісахаридами *in vitro*, продукували високі рівні ІЛ-1 α , TNF- α та ІЛ-6 у 86,3 % випадків порівняно з контрольною групою [9].

Генетичні кореляти РАС

Отримані також дані, що свідчать про активацію астроглії та мікроглії у пацієнтів з РАС, на підставі дослідження секційного матеріалу та зразків ліквору [10]. Дані магнітно-резонансної томографії та секційні дані вказують на атипичний, ранній ріст загального об'єму головного мозку пацієнтів з РАС у ранньому дитячому віці з наступним його вираженим сповільненням у підлітковому віці. Такі зміни більшість вчених пояснюють збільшенням кількості та розмірів клітин мікроглії і вираженою її активацією. Дані генетичних обстежень демонструють зв'язок між синаптичною дисфункцією нейронів і мутаціями у синаптичних молекулах клітинної адгезії, що можуть чинити істотний вплив на порушення у формуванні синапсів [11].

Виявлено близько 60 генів, мутації в яких можуть викликати прояви РАС [1], але генетичні аномалії знаходять тільки у 20 % пацієнтів з РАС [12]. Очевидно, генетичні мутації є одним із факторів ризику розвитку РАС, які треба враховувати, до того ж виявлені мутації, що вірогідно викликають пов'язані з РАС синдроми: синдром ламкої Х-хромосоми (FMR1), синдром Ретта (MECP2), туберозний склероз (TSC1 або TSC2) [13]. Порушення метилювання ДНК також є субстратом генетичних порушень, що разом з епігенетичними тригерами можуть викликати РАС у частки індивідуумів [14].

Велика кількість факторів асоційовані з ризиком розвитку РАС: низька вага дитини при народженні, немолодий вік батьків на момент зачаття, порушення метаболізму й автоімунні захворювання в матері (діабет, ожиріння), внутрішньоутробні інфекції, прийом вальпроєвої кислоти або інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, інтоксикація пестицидами [12–14].

Зважаючи на особливості етіопатогенезу РАС, одним із перспективних методів лікування може бути клітинна терапія. Ствобурові клітини здатні демонструвати позитивний ефект у лікуванні захворювань, що до сьогодні вважалися невиліковними [15].

Види ствобурових клітин для лікування РАС

Ембріональні ствобурові клітини (ЕСК) є плюрипотентними, тобто можуть диференціюватися у будь-який тип клітин організму та ділитись необмежену кількість разів. Вони експресують маркери плюрипотентності Oct-4, Nanog, Rex-1, SSEA-3, SSEA-4, Tra-1-60 і мають високу теломеразну активність. Ембріональні ствобурові клітини фетального мозку мають здатність до диференціювання в нейрони, астроцити, олігодендроцити, і був отриманий гарний результат при їх застосуванні для лікування низки нейродегенеративних захворювань [16]. ЕСК є перспективним кандидатом для лікування РАС, проте через здатність до потенційно необмеженої проліферації вони є туморогенними та можуть ініціювати ріст пухлин в організмі реципієнта [15, 16]. Використання ЕСК є про-

блематичним через те, що джерелом для їх отримання є абортівний матеріал, і це викликає морально-етичні проблеми. Іншим видом плюрипотентних ствобурових клітин є індуковані плюрипотентні ствобурові клітини (ІПСК), що фактично є продовженням концепції використання ЕСК. Суть їх отримання полягає у виділенні соматичної клітини (дермального фібробласта) дорослого організму і поверненні її до ембріонального стану за допомогою факторів транскрипції Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Мус (факторів Yamanaka). Після цього під впливом низки реагентів клітина проходить диференціювання з ембріонального стану в клітину спеціалізованої тканини (нейрон, кардіоміоцит, остеоцит, адипоцит) [17]. ІПСК притаманні усі недоліки ЕСК, крім морально-етичних питань, пов'язаних з їх отриманням із абортівного матеріалу. Крім того, ІПСК властива епігенетична пам'ять та мутації в геномі, що роблять непередбачуваним ефект від їх застосування [18].

Нейральні ствобурові клітини (НСК) є мультипотентними і можуть диференціюватися в нейрони, астроцити й олігодендроцити. НСК знаходяться у центральній нервовій системі плода і субвентрикулярній зоні бокових шлуночків і субгранулярному шарі зубчастої звивини гіпокампальної ділянки дорослої людини. Результати експериментальних робіт свідчать про їх нейропротективні, імуномодулюючі властивості та здатність стимулювати ендогенні репаративні процеси [19]. Враховуючи комплексний зв'язок між мікроглією, Toll-подібними рецепторами та процесами нейрогенезу, властивості НСК є перспективними щодо лікування РАС [2, 20]. Вибір між НСК і МСК є предметом майбутніх досліджень, на який крім інших чинників буде впливати наявність супутньої патології, а також той факт, що МСК на сьогодні є набагато більше вивченими [21].

Одними з найперспективніших для клінічного застосування є мезенхімальні ствобурові клітини.

Мезенхімальні ствобурові клітини (МСК) — це мультипотентні ствобурові клітини, що мають здатність до самовідтворення та спонтанного диференціювання у клітини мезодермальної лінії або індукованого диференціювання у деякі клітини немезодермальної лінії [19, 21].

Мінімальні критерії МСК були визначені Міжнародним товариством з клітинної та генної терапії (International Society for Cell and Gene Therapy, ISCT) у 2006 р.: адгезивність до пластику в умовах культивування, високий рівень експресії поверхневих специфічних маркерів CD105, CD90, CD73 ($\geq 95\%$), низький рівень експресії маркерів CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a і HLA-DR ($\leq 2\%$) та здатність до диференціювання в адипоцити, хондроцити й остеобласти *in vitro* [20].

Класичним джерелом МСК є кістковий мозок, проте їх виділяють також із жирової тканини, плаценти, шкіри, пуповинної крові, власне пуповини (вартонових драглів), вен пуповини, амніотичної рідини, синовіальної мембрани, грудного молока, альвеолярного

епітелію, міокарда, менструальної крові й ендометрію [21–24].

МСК кісткового мозку завдяки своїм нейротрофічним та імунорегуляторним властивостям з успіхом використовуються в експериментальних і клінічних дослідженнях у лікуванні патології нервової системи. Вони можуть активувати ендogenous стовбурові клітини та викликати супресію Т- і В-лімфоцитів, НК-клітин [25].

МСК, отримані з різних джерел, не є ідентичними, вони відрізняються за спектром речовин, які вони секретують, і біологічними властивостями [25, 27]. Так, МСК із пуповини мають низку переваг над МСК з інших джерел: більш високу здатність до проліферації та диференціації, виражені імуносупресивні властивості [24–27]. Клітини строми кісткового мозку змогли культивувати не більше ніж до четвертого пасажу, а МСК пуповини культивували до дев'ятого-десятого пасажу без виникнення ознак їх старіння та хромосомних трансформацій [28].

З погляду клінічного застосування МСК повинні відповідати критеріям, що включають: швидкий і малоінвазивний спосіб їх отримання, швидке нарощування в культурі, здатність до підтримання біологічних властивостей протягом пасажування та відсутність генетичних мутацій [27–30].

Основні ефекти впливу МСК на нервову систему пов'язані з нейропротективними властивостями, стимуляцією нейрогенезу та синаптогенезу [6]. Основні механізми нейропротекції включають запобігання дегенерації та апоптозу нейронів шляхом аутокринних і паракринних механізмів секреції нейротрофінів [31], інгібування проліферації астроцитів та активації мікроглії [32], інгібування молекул оксидантного стресу [33]. Є також досить обґрунтувань на користь того, що МСК індукують ангіогенез і сприяють ремієлінізації аксонів [34, 35].

МСК мають унікальні імунологічні властивості та здатність експресувати молекули I класу головного комплексу гістосумісності (ГКГ) при відсутності експресії молекул II класу ГКГ, тому імунна система реципієнта їх не розпізнає [36, 37]. Ці властивості дозволяють проводити аlogenну трансплантацію без визначення гістосумісності [20, 37].

МСК інгібують дозрівання дендритних клітин та цитотоксичність і проліферацію НК-клітин, беруть участь у переході макрофагів у протизапальний фенотип, стимулюють продукцію регуляторних Т-лімфоцитів [36]. Імуномодулюючий ефект МСК обумовлений також інгібуванням продукції TNF- α , IL-1 β , IFN- γ та стимуляцією секреції IL-10 і IL-4 [37]. Розглядають два потенційні механізми впливу МСК на імунну систему. Перший полягає в інгібуванні Т-лімфоцитів через індоламін-2,3-деоксигеназа-опосередкований шлях [38], другий механізм — це зв'язок між секрецією простагландину (PGE2) і білком гена 6, що стимулюється фактором некрозу пухлини α [39]. PGE2 має здатність інгібувати проліферацію Т-лімфоцитів, а також стимулювати або

пригінчувати активність В-лімфоцитів залежно від стану їх зрілості та модулювати функцію антиген-презентуючих клітин і макрофагів [40].

МСК, що потрапляють у тканини реципієнта, чинять імуномодулюючий вплив і залежно від мікрооточення пригнічують або стимулюють імунітет. Цитокіни, що виділяються у вогнище запалення навколишніми тканинами, стимулюють виділення великої кількості факторів росту, зокрема епідермального фактора росту, фактора росту фібробластів, фактора росту, що продукується тромбоцитами, трансформуючого фактора росту бета, фактора росту ендотелію судин, фактора росту гепатоцитів, інсуліноподібного фактора росту-1, ангіопоетину-1, фактора росту кератиноцитів, фактора росту, що продукується стромальними клітинами. Усі ці фактори росту беруть участь у регулюванні проліферації ендотеліальних клітин і підтримують цілісність ендотелію [41].

Всі вищенаведені властивості вказують на перспективу лікування захворювань і наслідків травм нервової системи, особливо у випадках, коли має місце імуносередкований механізм патогенезу [42, 43].

Експериментальне обґрунтування ефективності МСК у лікуванні РАС

Доклінічних досліджень, які б свідчили про ефективність МСК у лікуванні РАС, небагато. На та співавт. отримали позитивний ефект від трансплантації МСК з жирової тканини у шлуночкову систему головного мозку новонароджених мишей [44]. Подібний підхід продемонстрували Gobshtis та співавт. в експерименті з мишами на моделі РАС, індукованих пренатальною експозицією вальпроєвої кислоти [45]. В обох випадках було показано, що стереотипні рухи та тривожність зменшувалися завдяки підвищенню секреції IL-10 та фактора росту ендотелію судин. Також морфологічними методами дослідження було підтверджено дозрівання новоутворених нейронів у гранулярній зоні зубчастого ядра [46].

У кількох дослідженнях виявлено специфічний вплив МСК на мікроглію. Кількість клітин мікроглії знижувалася в дослідженні на експериментальній моделі бокового аміотрофічного склерозу [47]. Подібні дані отримані також і на моделі церебральної ішемії та неонатального гіпоксично-ішемічного ушкодження в шурів, де МСК зменшували експансію мікроглії та сприяли формуванню нових зв'язків між нейронами [48, 49].

В експерименті на мишах лінії BTBR (Black and Tan Brachyury), які є загальноприйнятою експериментальною моделлю РАС [49], автори показали, що інтравен-трикулярне введення людських МСК зменшує стереотипії, покращує когнітивні властивості та здатність до квазісоціальної поведінки. Також на аналогічній експериментальній моделі Perets та співавт. був виявлений значно вищий рівень нейротрофічного фактора, що продукується мозком [50].

Клінічні дослідження ефективності МСК при РАС

Дані доклінічних досліджень отримали підтвердження і в клінічних дослідженнях. Дані відкритого рандомізованого контрольованого дослідження Lv та співавт. свідчать про безпечність і ефективність МСК пуповини та мононуклеарів кордової крові в лікуванні дітей з РАС [51]. Через 24 тижні після лікування автори відзначали більш суттєве покращення стану дітей у групі комбінованого застосування МСК пуповини та мононуклеарів пуповинної крові, ніж у групах, де один із 2 видів клітин застосовували поодиночі.

У дослідженні Riordan та співавт., які застосовували повторні введення МСК пуповини дітям з РАС, підтверджено високий профіль безпеки та ефективність процедури при повторному застосуванні через кожні 3 місяці протягом року [52]. У всіх пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка за шкалою CARS (Childhood Autism Rating Scale) та зниження рівня прозапальних цитокінів у крові, що досягало максимуму через 3 місяці після останнього введення.

Dawson та співавт. у відкритому клінічному дослідженні першої фази вивчали ефект одноразової інфузії автологічної пуповинної крові в дітей віком від 2 до 5 років з РАС [53]. Покращення поведінкових реакцій відбувалося протягом 6 місяців і продовжувалося до 12 місяців після застосування.

Sharma та співавт. проводили трансплантацію МСК кісткового мозку шляхом інтратекального введення [54]. Вік пацієнтів з РАС становив від 3 до 33 років. У більшості пацієнтів покращилися соціальна взаємодія, емоційний фон, мовлення, когнітивна сфера протягом 26 місяців спостереження. Також вірогідно покращилося кровопостачання головного мозку за даними позитронно-емісійної томографії, і була виявлена здатність стовбурових клітин покращувати метаболізм головного мозку.

За даними метааналізу досліджень, що включає більше 1000 пацієнтів з різною патологією, яким проводили трансплантацію МСК, значущих побічних ефектів після лікування виявлено не було [55]. Такі реакції, як головний біль, гарячка, загальна слабкість, трапляються рідко і потребують тільки симптоматичного лікування. Алогенна трансплантація МСК є безпечною процедурою навіть для дітей, проте для більш повного уявлення про можливі побічні дії потрібно спостереження за пацієнтами для визначення довготривалого ефекту.

Одним із ключових питань є вид застосування: алогенне або автологічне. Автологічне застосування потребує попередньої операції по забору тканин, із яких потім будуть виділятися МСК, або зберігання перинатальних тканин (пуповина, плацента, кордова кров) і їх криоконсервування. До того ж генетичні мутації в геномі пацієнтів з широким спектром захворювань, в тому числі у хворих з РАС, будуть властиві і геному МСК, що виділяються, тому їх автологічне застосування є дискусійним і потребує подальшого вивчення [56], хоча низка досліджень демонструє клінічну ефективність в обох випадках.

Етичні міркування свідчать на користь застосування МСК у випадку патології, що загрожує життю: боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, реакція «трансплантат проти хазяїна», коли співвідношення «користь/ризик» це виправдовує. РАС не є захворюванням, що загрожує життю, але це хронічна патологія, яка значно знижує якість життя не тільки пацієнта, а і його родичів, і жодного ефективного методу лікування на сьогодні немає. Зволікання із застосуванням МСК (наприклад, у пацієнтів старше 18 років) є невиправданим, адже дані метааналізів свідчать про те, що оптимальний терапевтичний ефект можливий у більшості випадків при застосуванні клітинної терапії у дітей молодше 5 років, у віці, коли центральна нервова система має значно більший резерв нейропластичності [56].

Висновки

Клітинні регенеративні технології є надзвичайно перспективними у лікуванні хронічних інвалідизуючих захворювань нервової системи, ефективні методи лікування яких на сьогодні відсутні. Дані численних *in vitro*, доклінічних і клінічних досліджень демонструють позитивний ефект від застосування МСК при низці захворювань, що мають нейроавтоімунну та нейродегенеративну складову. Безумовно, треба отримати відповіді ще на дуже багато питань, зокрема про оптимальний шлях введення (внутрішньовенний, ендолумбальний) та його кратність, кількість клітин, їх вид. Складнощі виникають і у процесі клінічної оцінки ефекту від терапії, за відсутності уніфікованих критеріїв діагнозу та методів контролю за лікуванням РАС, відсутності стандартизованих шкал, що охоплювали б усі аспекти цього багатогранного процесу. Проте дані про безпечність застосування клітинних технологій та їх ефективність вже зараз роблять можливим успішне застосування МСК для лікування пацієнтів з РАС в рамках клінічних випробувань і комплексних науково-дослідних програм.

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

Інформація про вклад у роботу кожного автора: Петрів Т., Татарчук М., Цимбалюк Ю. — ідея та збір даних, написання тексту та редагування; Цимбалюк В. — науковий супровід та рецензування.

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 15.06.2015 № 341. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Розлади аутистичного спектра (розлади загального розвитку).
2. Famitafreshi H., Karimian M. Overview of the Recent Advances in Pathophysiology and Treatment for Autism. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2018. № 17(8). P. 590-594. doi: 10.2174/1871527317666180706141654.

3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
4. Vuong H.E., Hsiao E.Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol. Psychiatry*. 2017. № 81(5). P. 411-423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
5. Marler S., Ferguson B.J., Lee E.B. et al. Brief Report: Whole Blood Serotonin Levels and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J. Autism. Dev. Disord.* 2016. № 46(3). P. 1124-1130. doi: 10.1007/s10803-015-2646-8.
6. Gesundheit B., Ashwood P., Keating A., Naor D., Melamed M., Rosenzweig J.P. Therapeutic properties of mesenchymal stem cells for autism spectrum disorders. *Med. Hypotheses*. 2015. № 84(3). P. 169-177. doi: 10.1016/j.mehy.2014.12.016.
7. Kordulewska N.K., Kostyra E., Piskorz-Ogórek K. et al. Serum cytokine levels in children with spectrum autism disorder: Differences in pro- and anti-inflammatory balance. *J. Neuroimmunol.* 2019. № 337. P. 57-66. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577066.
8. Kordulewska N.K., Kostyra E., Chwała B. et al. A novel concept of immunological and allergy interactions in autism spectrum disorders: Molecular, anti-inflammatory effect of osthole. *Int. Immunopharmacol.* 2019. № 72. P. 1-11. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.058.
9. Xu N., Li X., Zhong Y. Inflammatory cytokines: potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *Mediators Inflamm.* 2015. 2015. 531518. doi: 10.1155/2015/531518.
10. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of neurology*. 2005. № 57(1). P. 67-81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>
11. Giunti D., Parodi B., Usai C., Vergani L., Casazza S., Bruzzone S., Mancardi G., Uccelli A. Mesenchymal stem cells shape microglia effector functions through the release of CX3CL1. *Stem. cells (Dayton, Ohio)*. 2012. № 30(9). P. 2044-2053. <https://doi.org/10.1002/stem.1174>
12. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Archives of neurology*. 2010. № 67(4). P. 395-399. doi: 10.1001/archneurol.2010.47.
13. Liu Q., Chen M.X., Sun L., Wallis C.U., Zhou J.S., Ao L.J., Li Q., Sham P.C. Rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of autism spectrum disorders. *World journal of stem cells*. 2019. № 11(2). P. 55-72. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i2.55>
14. Wong C.C., Meaburn E.L., Ronald A., Price T.S., Jeffries A.R., Schalkwyk L.C., Plomin R., Mill J. Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular psychiatry*. 2014. № 19(4). P. 495-503. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.41>
15. Ding D.C., Chang Y.H., Shyu W.C., Lin S.Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant.* 2015. № 24(3). P. 339-347. doi: 10.3727/096368915X686841.
16. Lee H., Yun S., Kim I.S. et al. Human fetal brain-derived neural stem/progenitor cells grafted into the adult epileptic brain restrain seizures in rat models of temporal lobe epilepsy. *PLoS One*. 2014. № 9(8). e104092. Published 2014 Aug 8. doi: 10.1371/journal.pone.0104092.
17. Suman S., Domingues A., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Potential Clinical Applications of Stem Cells in Regenerative Medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. № 1201. P. 1-22. doi: 10.1007/978-3-030-31206-0_1.
18. Teshigawara R., Cho J., Kameda M., Tada T. Mechanism of human somatic reprogramming to iPS cell. *Lab. Invest.* 2017. № 97(10). P. 1152-1157. doi: 10.1038/labinvest.2017.56.
19. Ohnuki M., Takahashi K. Present and future challenges of induced pluripotent stem cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2015. № 370(1680). P. 201-206. doi: 10.1098/rstb.2014.0367.
20. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytherapy*. 2019. № 21(10). P. 1019-1024.
21. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F.C. et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytherapy*. 2005. № 7. P. 393-395. <https://doi.org/10.1080/14653240500319234>
22. Mushahary D., Spittler A., Kasper C., Weber V., Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A*. 2018. № 93(1). P. 19-31. doi: 10.1002/cyto.a.23242.
23. Naji A., Eitoku M., Favier B., Deschaseaux F., Rouas-Freiss N., Suganuma N. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. № 76(17). P. 3323-3348. doi: 10.1007/s00018-019-03125-1.
24. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V., Hui J.H., van Wijnen A.J., Cool S.M. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem. Cells Transl. Med.* 2017. № 6(12). P. 2173-2185. doi: 10.1002/sctm.17-012.
25. Li H., Ghazanfari R., Zacharaki D., Lim H.C., Scheduling S. Isolation and characterization of primary bone marrow mesenchymal stromal cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016. № 1370(1). P. 109-118. doi: 10.1111/nyas.13102.
26. Galipeau J., Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018. № 22(6). P. 824-833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
27. Schmelzer E., McKeel D.T., Gerlach J.C. Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells from Different Tissues and Their Membrane Encasement for Prospective Transplantation Therapies. *Biomed. Res. Int.* 2019. Vol. 2019. № 3. doi: 10.1155/2019/6376271.
28. Rybachyk O.A., Pivneva T.A. Prospects of the use of mesenchymal and neuromesenchymal stem cells. *Neurophysiology*. 2013. № 45(5-6). P. 477-494. doi: 10.1007/s11062-013-9397-y
29. Sullivan R., Dailey T., Duncan K., Abel N., Borlongan C.V. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. № 17(12). P. 2101. doi: 10.3390/ijms17122101. PMID: 27983642; PMCID: PMC5187901.
30. Spejo A.B., Carvalho J.L., Goes A.M., Oliveira A.L. Neuroprotective effects of mesenchymal stem cells on spinal motoneurons following ventral root axotomy: synapse stability and axonal regeneration. *Neuroscience*. 2013. № 250. P. 715-732. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.043.
31. Pramanik S., Sulistio Y.A., Heese K. Neurotrophin Signaling and Stem Cells—Implications for Neurodegenerative Diseases and

- Stem Cell Therapy. Mol. Neurobiol.* 2017. № 54(9). P. 7401-7459. doi: 10.1007/s12035-016-0214-7.
32. Sirerol-Piquer M.S., Belenguer G., Morante-Redolat J.M., Duart-Abadia P., Perez-Villalba A., Fariñas I. *Physiological Interactions between Microglia and Neural Stem Cells in the Adult Subependymal Niche. Neuroscience.* 2019. № 405. P. 77-91. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.009.
33. Denu R.A., Hematti P. *Effects of Oxidative Stress on Mesenchymal Stem Cell Biology. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. 2016. 2989076. doi: 10.1155/2016/2989076.
34. Zhang L., Issa Bhaloo S., Chen T., Zhou B., Xu Q. *Role of Resident Stem Cells in Vessel Formation and Arteriosclerosis. Circ. Res.* 2018. № 122(11). P. 1608-1624. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313058.
35. Gruchot J., Weyers V., Göttle P. et al. *The Molecular Basis for Remyelination Failure in Multiple Sclerosis. Cells.* 2019. № 8(8). P. 825. Published 2019 Aug 3. doi: 10.3390/cells8080825.
36. De Miguel M.P., Fuentes-Julián S., Blázquez-Martínez A. et al. *Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. Curr. Mol. Med.* 2012. № 12(5). P. 574-591. doi: 10.2174/156652412800619950.
37. Rameshwar P., Moore C.A., Shah N.N., Smith C.P. *An Update on the Therapeutic Potential of Stem Cells. Methods Mol. Biol.* 2018. № 1842. P. 3-27. doi: 10.1007/978-1-4939-8697-2_1.
38. Meisel R., Zibert A., Laryea M., Göbel U., Däubener W., Dilloo D. *Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. Blood.* 2004. № 103(12). P. 4619-4621. doi: 10.1182/blood-2003-11-3909.
39. Zhang Z., Huang S., Wu S. et al. *Clearance of apoptotic cells by mesenchymal stem cells contributes to immunosuppression via PGE2. EBioMedicine.* 2019. № 45. P. 341-350. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.016.
40. Zafranskaya M., Nizheharodava D., Yurkevich M. et al. *PGE2 contributes to in vitro MSC-mediated inhibition of non-specific and antigen-specific T cell proliferation in MS patients. Scand. J. Immunol.* 2013. № 78(5). P. 455-462. doi: 10.1111/sji.12102.
41. Ma S., Xie N., Li W., Yuan B., Shi Y., Wang Y. *Immunobiology of mesenchymal stem cells. Cell. Death Differ.* 2014. № 21(2). P. 216-225. doi: 10.1038/cdd.2013.158.
42. Gao F., Chiu S.M., Motan D.A., Zhang Z., Chen L., Ji H.L., Tse H.F., Fu Q.L., Lian Q. *Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. Cell. Death Dis.* 2016. № 7. e2062. doi: 10.1038/cddis.2015.327.
43. Aggarwal S., Pittenger M.F. *Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood.* 2005. № 105. P. 1815-1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
44. Ha S., Park H., Mahmood U., Ra J.C., Suh Y.H., Chang K.A. *Human adipose-derived stem cells ameliorate repetitive behavior, social deficit and anxiety in a VPA-induced autism mouse model. Behav. Brain Res.* 2017. № 317. P. 479-484. doi: 10.1016/j.bbr.2016.10.004.
45. Gobshtis N., Tfilin M., Wolfson M., Fraifeld V.E., Turgeon G. *Transplantation of mesenchymal stem cells reverses behavioural deficits and impaired neurogenesis caused by prenatal exposure to valproic acid. Oncotarget.* 2017. № 8. P. 17443-17452. doi: 10.18632/oncotarget.15245.
46. Ellegood J., Crawley J.N. *Behavioral and Neuroanatomical Phenotypes in Mouse Models of Autism. Neurotherapeutics.* 2015. № 12. P. 521-533. doi: 10.1007/s13311-015-0360-z.
47. Uccelli A., Milanese M., Principato M.C. et al. *Intravenous mesenchymal stem cells improve survival and motor function in experimental amyotrophic lateral sclerosis. Mol. Med.* 2012. № 18(1). P. 794-804. Published 2012 Jul 18. doi: 10.2119/molmed.2011.00498.
48. Van Velthoven C.T., Kavelaars A., van Bel F., Heijnen C.J. *Mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury improves behavioral outcome and induces neuronal and oligodendrocyte regeneration. Brain. Behav. Immun.* 2010. № 24(3). P. 387-393. doi: 10.1016/j.bbi.2009.10.017.
49. Segal-Gavish H., Karvat G., Barak N., Barzilay R., Ganz J., Edry L., Aharony I., Offen D., Kimchi T. *Mesenchymal Stem Cell Transplantation Promotes Neurogenesis and Ameliorates Autism Related Behaviors in BTBR Mice. Autism Res.* 2016. № 9. P. 17-32. doi: 10.1002/aur.1530.
50. Perets N., Segal-Gavish H., Gothelf Y., Barzilay R., Barhum Y., Abramov N., Hertz S., Morozov D., London M., Offen D. *Long term beneficial effect of neurotrophic factors-secreting mesenchymal stem cells transplantation in the BTBR mouse model of autism. Behav. Brain Res.* 2017. № 331. P. 254-260. doi: 10.1016/j.bbr.2017.03.047.
51. Lv Y.T., Zhang Y., Liu M., Qiuwaxi J.N., Ashwood P., Cho S.C., Huan Y., Ge R.C., Chen X.W., Wang Z.J., Kim B.J., Hu X. *Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. J. Transl. Med.* 2013. № 11. P. 196. doi: 10.1186/1479-5876-11-196.
52. Riordan N.H., Hincapié M.L., Morales I. et al. *Allogeneic Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children: Safety Profile and Effect on Cytokine Levels. Stem. Cells Transl. Med.* 2019. № 8(10). P. 1008-1016. doi: 10.1002/sctm.19-0010.
53. Dawson G., Sun J.M., Davlantis K.S., Murias M., Franz L., Troy J., Simmons R., Sabatos-DeVito M., Durham R., Kurtzberg J. *Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. Stem. Cells Transl. Med.* 2017. № 6. P. 1332-1339. doi: 10.1002/sctm.16-0474.
54. Sharma A., Gokulchandran N., Sane H., Nagarajan A., Paranjape A., Kulkarni P., Shetty A., Mishra P., Kali M., Biju H., Badhe P. *Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. Stem. Cells Int.* 2013. № 2013. 623875. doi: 10.1155/2013/623875.
55. Lalu M.M., McIntyre L., Pugliese C. et al. *Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS One.* 2012. № 7(10). e47559. doi: 10.1371/journal.pone.0047559.
56. Weitlauf A.S., McPheeters M.L., Peters B. et al. *Therapies for Children with Autism Spectrum Disorder: Behavioral Interventions Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. (Comparative Effectiveness Review, No. 137). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK241444/>*

Отримано/Received 20.01.2020

Рецензовано/Revised 26.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2020

Петрив Т.И.¹, Татарчук М.М.¹, Цымбалюк Ю.В.¹, Цымбалюк В.И.²

¹ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Национальная академия медицинских наук Украины, г. Киев, Украина

Клеточные технологии в комплексе лечения расстройств аутистического спектра

Резюме. Расстройства аутистического спектра (РАС) являются довольно распространенной патологией, которая диагностируется у 1 % детей и оказывает значительное влияние на жизнедеятельность индивида и его близких. РАС на данном этапе является неизлечимым заболеванием, но ранняя диагностика и своевременно начатые лечебно-реабилитационные мероприятия могут улучшить понимание особых потребностей пациента и помочь с адаптацией в обществе. Большое количество факторов ассоциированы с риском развития РАС: низкий вес ребенка при рождении, пожилой возраст родителей на момент зачатия, нарушения метаболизма и аутоиммунные заболевания у матери (диабет, ожирение), внутриутробные инфекции, прием вальпроевой кислоты или ингибиторов обратного захвата серотонина, интоксикация пестицидами. Часто у детей с РАС встречаются нарушения иммунитета, желудочно-кишечные расстройства и дисбактериоз кишечника. Исследования иммунного статуса детей с РАС подтвердили наличие патологии как минимум у половины из них, что отображается в патологическом цитокиновом профиле. Кроме того, установлена прямо пропорциональная

связь между ростом уровня провоспалительных цитокинов и углублением нарушений социального поведения. Получены также данные, свидетельствующие об активации астроглии и микроглии у пациентов с РАС. Ввиду особенностей этиопатогенеза РАС одним из перспективных методов лечения может быть клеточная терапия. Клеточные регенеративные технологии являются чрезвычайно перспективными в лечении хронических инвалидизирующих заболеваний нервной системы, методы лечения которых в настоящее время отсутствуют. Данные многочисленных *in vitro*, доклинических и клинических исследований демонстрируют положительный эффект применения мезенхимальных стволовых клеток при ряде заболеваний, имеющих нейроаутоиммунную и нейродегенеративную составляющую. Данный обзор освещает современное состояние проблемы лечения пациентов с расстройствами аутистического спектра с помощью регенеративных клеточных технологий.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; регенеративные клеточные технологии; мезенхимальные стволовые клетки; обзор

T.I. Petriv¹, M.M. Tatarchuk¹, Yu.V. Tsybalyuk¹, V.I. Tsybalyuk²

¹State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Stem cell technologies in the comprehensive treatment of autism spectrum disorders

Abstract. Autism spectrum disorders (ASD) is a common pathology diagnosed in 1 % of children, it has a significant impact on the life of patients and their relatives. ASD is an incurable disease nowadays, but early diagnosis and timely treatment and rehabilitation can improve understanding of the patient's special needs and help with adaptation in society. A large number of factors are associated with the risk of developing ASD: low birth weight, older parents, metabolic disorders and autoimmune diseases in mother (diabetes, obesity), intrauterine infections, taking valproic acid or serotonin reuptake inhibitors, pesticide poisoning. Immune diseases, gastrointestinal disorders and intestinal dysbacteriosis are common in children with ASD. Studies of the immune status of children with ASD have confirmed the presence of pathology in at least half of them that is reflected in the pathological cytokine profile. In addition, there is a directly proportional relationship between an in-

crease in proinflammatory cytokines and the deepening of social behavior disorders. Evidence for activation of astroglia and microglia in patients with ASD was also obtained. Given the peculiarities of the etiopathogenesis of ADS, one of the promising treatments may be cell therapy. Stem cells regenerative technologies are extremely promising in the treatment of chronic debilitating diseases of the nervous system, the effective treatment of which is currently lacking. Data from numerous *in vitro*, preclinical and clinical studies show a positive effect from the use of mesenchymal stem cells in a number of diseases with neuroautoimmune and neurodegenerative components. This review considers the current state of the problem of treating patients with autism spectrum disorders using regenerative stem cells technologies.

Keywords: autism spectrum disorders; regenerative stem cell technologies; mesenchymal stem cells; review

Suresh Durgam¹, Willie Earley¹, Rui Li¹, Dayong Li¹, Kaifeng Lu¹, István Laszlovszky²,
W. Wolfgang Fleischhacker³, Henry A. Nasrallah⁴

¹Allergan, Inc., Jersey City, NJ, USA

²Gedeon Richter Plc, Budapest, Hungary

³Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck,
Innsbruck, Austria

⁴Saint Louis University, St. Louis, MO, USA

Длительное лечение карипразином для профилактики рецидивов у пациентов с шизофренией: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

Резюме. Карипразин, частичный агонист D_3 -/ D_2 -дофаминовых рецепторов с преимущественным сродством к D_3 -дофаминовым рецепторам, продемонстрировал эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях при шизофрении. В данном многонациональном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в параллельных группах, оценивались эффективность, безопасность и переносимость карипразина, применяемого в целях профилактики рецидивов у взрослых пациентов, страдающих шизофренией. Продолжительность исследования составила около 97 недель. Симптомы шизофрении купировали/стабилизировали с помощью карипразина в дозе 3–9 мг/сут в течение 20-недельной фазы лечения в открытом режиме, состоящей из 8-недельной вводной фазы с гибким подбором дозы и 12-недельной фазы стабилизации с применением фиксированной дозы препарата. Пациенты, которые завершили лечение в открытом режиме и состояние которых стабилизировалось, были рандомизированы на две группы для проведения последующей фазы лечения в двойном слепом режиме (до 72 недель): первая группа продолжала получать карипразин (в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут), а пациентам второй группы было назначено плацебо. Первичным параметром эффективности было время до развития рецидива (ухудшение показателей выраженности симптомов, госпитализация в психиатрическое отделение, агрессивное/буйное поведение или риск суицидальных мыслей и действий). Для обеспечения безопасности в случае развития рецидива предпринимались соответствующие клинические меры. Фазу лечения в открытом режиме завершили в общей сложности 264 из 765 пациентов. Для проведения последующей фазы лечения в двойном слепом режиме были рандомизированы 200 пациентов, которые соответствовали критериям включения: 99 человек — в группу приема плацебо и 101 — в группу применения карипразина. Время до развития рецидива было достоверно большим у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($P = 0,0010$, согласно критерию \log -rank). Рецидив произошел у 24,8 % пациентов, принимавших карипразин, и у 47,5 % пациентов, получавших плацебо (отношение рисков (95% ДИ) = 0,45 (0,28–0,73)). Нежелательные явления во время фазы лечения в открытом режиме были зарегистрированы у ≥ 10 % пациентов: у 19,2 % пациентов наблюдалась акатизия, у 14,4 % — бессонница и у 12,0 % — головная боль. В фазе лечения в двойном слепом режиме никаких нежелательных явлений карипразина не наблюдалось. Длительное лечение карипразином продемонстрировало достоверно более выраженную эффективность по сравнению с плацебо в плане профилактики рецидивов у пациентов с шизофренией. Долгосрочный профиль безопасности в этом исследовании соответствовал профилю безопасности, который наблюдался в предыдущих клинических исследованиях карипразина. Идентификатор данного клинического исследования [ClinicalTrials.gov: NCT01412060](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01412060).

Ключевые слова: шизофрения; карипразин; длительное лечение; профилактика рецидивов; рандомизированное контролируемое исследование; пероральные антипсихотические препараты

Введение

Шизофрения является серьезным психоневрологическим заболеванием, которое обычно имеет тяжелое и хроническое течение (Emsley и соавт., 2013); она составляет существенную долю всех психических заболеваний во всем мире (Whiteford и соавт., 2013). Течение шизофрении характеризуется частыми рецидивами, при этом каждый последующий рецидив усугубляет клиническую картину, включая ухудшение симптоматики, прогрессирование когнитивных расстройств, снижение социального и профессионального функционирования, а также снижение качества жизни (Fleischhacker и соавт., 2014; Lehman и соавт., 2004; Olivares и соавт., 2013; Taylor и соавт., 2005). Несмотря на то что длительное антипсихотическое лечение может существенно снизить риск развития рецидива в стабильной фазе шизофрении (Kane, 2007), частичное или полное несоблюдение режима и схемы медикаментозного лечения является повсеместной клинической проблемой (Leucht, Heres, 2006; Morken и соавт., 2008). Профилактика рецидивов является неотъемлемым компонентом комплексного лечения шизофрении.

Карипразин является частичным агонистом D_3 -/ D_2 -дофаминовых рецепторов с преимущественным сродством к D_3 -дофаминовым рецепторам (Kiss и соавт., 2010). В отличие от других антипсихотических препаратов нового поколения, которые демонстрируют высокую степень связывания с D_2 -дофаминовыми рецепторами, но низкую или незначительную степень связывания с D_3 -дофаминовыми рецепторами (Graff-Guerrero и соавт., 2009; Gyertyan и соавт., 2011; Mizrahi и соавт., 2011), карипразин демонстрирует высокое и сбалансированное связывание с D_3 - и D_2 -рецепторами в дозах, эффективных для лечения психоза (Gyertyan и соавт., 2011; Kiss и соавт., 2010). Фармакологический профиль данного препарата может обеспечить преимущества в лечении когнитивных расстройств, негативной симптоматики и симптомов расстройства настроения, связанных с шизофренией (Gyertyan и соавт., 2008; Kiss и соавт., 2008; Laszy и соавт., 2005; Schwartz и соавт., 2000). Карипразин также имеет уникальный фармакокинетический профиль, содержащий два основных активных метаболита: десметил-карипразин и дидесметил-карипразин. Эффективный период полувыведения для всех активных субстанций — как самого карипразина, так и двух его основных активных метаболитов — составляет приблизительно 1 неделю (Nakamura и соавт., 2016). Такой длительный период полувыведения может обеспечивать некоторый постоянный эффект после прекращения приема данного препарата, вероятно, таким образом предотвращая быстрое возникновение рецидива в случаях несоблюдения режима и схемы лечения. Эффективность и безопасность карипразина у пациентов с шизофренией подтверждается в трех рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, фазы II/III (Durgam и соавт., 2014 и 2015; Kane и соавт., 2015).

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости длительного применения карипразина для профилактики рецидива симптомов у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось с 2011 по 2014 год в 72 клинических центрах (США, Индии, Румынии, Словакии и Украины) в соответствии с Хельсинкской декларацией и рекомендациями Международной конференции по гармонизации. Перед исследованием все клинические центры США получили одобрение со стороны Институционального наблюдательного совета, а клинические центры, расположенные за пределами США, получили одобрение со стороны Комитета по этическим вопросам/исполнительного органа государственной власти. Все участники дали письменное информированное согласие.

Для выявления ранних признаков рецидива и в целях обеспечения безопасности больных в случае развития рецидива пациенты должны были предоставить согласие двух человек, осуществляющих уход за ними, которые также оказывали содействие в вопросах выписки из клиники, соблюдения режима приема исследуемых препаратов и предусмотренных исследованием визитов. В случаях возможного развития рецидива в рамках исследования могли организовываться внеплановые визиты.

Дизайн исследования

Данное исследование состояло из 5 фаз (фаза скрининга, фаза лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы, фаза лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы, фаза лечения в двойном слепом режиме и фаза контроля безопасности). Общая продолжительность исследования составляла около 97 недель. В зависимости от фазы исследования режим дозирования исследуемого препарата был гибким (карипразин назначали в дозе от 3 до 9 мг/сут) или фиксированным (карипразин назначали в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут) (рис. 1). Для перехода из фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы в фазу лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы (конец 8-й недели) и из фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы в фазу лечения в двойном слепом режиме (конец 20-й недели) пациенты должны были завершить предшествующую фазу исследования и соответствовать всем следующим критериям включения: общая оценка ≤ 60 баллов по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Kay и соавт., 1987); снижение общей балльной оценки по шкале PANSS не менее чем на 20 %; общая оценка ≤ 4 баллов по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) (Guy, 1976); общая оценка ≤ 4 баллов по каждому из 7 пунктов шкалы PANSS (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, мнительность/мания преследования, враждебность, неконтактность

и ослабление контроля импульсивности); отсутствие каких-либо существенных проблем с переносимостью исследуемого препарата (по мнению исследователя). Пациенты, которые не соответствовали критериям включения, в конце каждой фазы лечения в открытом режиме исключались из исследования и подвергались осмотру на визите окончательного/досрочного прекращения участия в исследовании.

В фазе скрининга и в течение первых 2 недель фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы пациентов госпитализировали, далее их выписывали и наблюдали за ними амбулаторно или же их дополнительно госпитализировали еще на 2 недели (на усмотрение исследователя). Пациенты, которые не подлежали выписке спустя 4 недели госпитализации, досрочно прекращали участие в исследовании вследствие недостаточного терапевтического ответа или недоступности контакта с человеком, осуществляющим уход за ними.

Далее пациентов рандомизировали (в соотношении 1 : 1) на две группы для проведения следующей фазы лечения в двойном слепом режиме: первая группа продолжала получать карипразин (в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут), а вторая — плацебо. Продолжительность фазы лечения в двойном слепом режиме была различной (от 26 до 72 недель или до досрочного прекращения участия в исследовании в случае развития рецидива) (рис. 1). Согласно протоколу, фаза лечения в

двойном слепом режиме для всех активных пациентов прекращалась, когда последний рандомизированный пациент завершал 26-недельное лечение, независимо от количества развившихся рецидивов. К распределению в терапевтические группы в фазе лечения в двойном слепом режиме исследователи и пациенты «ослеплялись» через интерактивную систему с интернет-доступом: на этой фазе применяли идентичные по внешнему виду препараты. Раскрытие кода рандомизации лишало пациента права на дальнейшее участие в исследовании.

Пациенты

В исследование включались пациенты обоих полов (в возрасте от 18 до 60 лет включительно) с диагнозом шизофрении, выставленным минимум 1 год назад согласно действующему Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (DSM-IV-TR) (принятому Американской психиатрической ассоциацией в 2000 году), и наличием текущего психотического эпизода в течение < 4 недель. Пациенты должны были дополнительно иметь общую балльную оценку по шкале PANSS ≥ 70 и ≤ 120 баллов, а также оценку ≥ 4 баллов (умеренно тяжелую) по меньшей мере по 2 позитивным симптомам по шкале PANSS (бред, галлюцинаторное поведение, концептуальная дезорганизация, мнительность/мания преследования). Критериями исключения являлись: возникновение

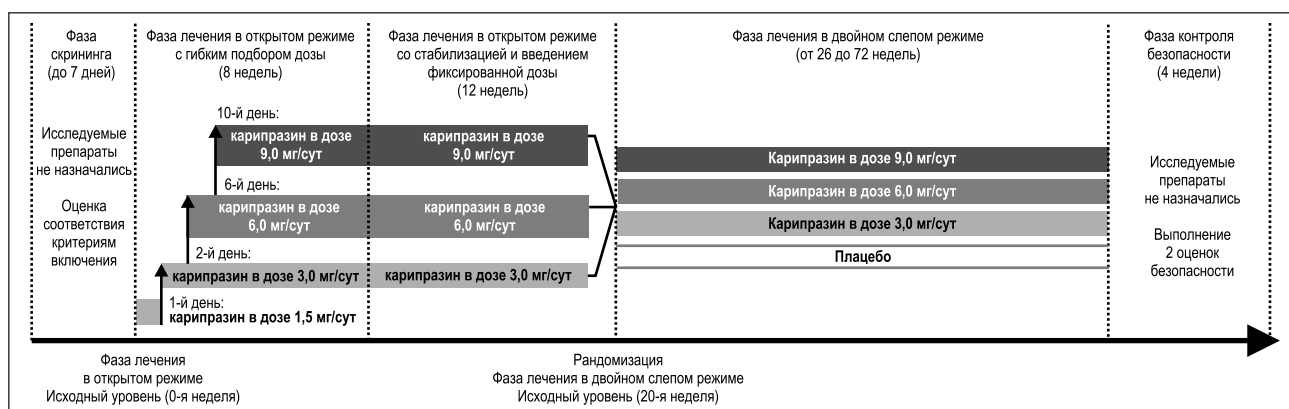


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования. Пациентов оценивали на соответствие критериям включения в фазу лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы. В фазе скрининга исследуемые препараты не назначались. Для дальнейшего участия в исследовании пациенты должны были соответствовать критериям включения в фазе лечения в открытом режиме, оценка соответствия критериям включения проводилась в конце фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы (8-я неделя) и фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы (20-я неделя). Пациенты, которые завершили фазу лечения в открытом режиме и соответствовали критериям включения после каждой подфазы, были рандомизированы (в соотношении 1 : 1) для участия в фазе лечения в двойном слепом режиме. Карипразин назначали, начиная с дозы 1,5 мг/сут, и увеличивали дозу до 3,0 мг/сут на 2-й день. Пациентам, которые демонстрировали неадекватный терапевтический ответ и у которых отсутствовали значительные проблемы с переносимостью (по мнению исследователя), допускалось увеличение дозы на 6-й день (до 6,0 мг/сут (на 4-й день промежуточная доза составляла 4,5 мг/сут)) и на 10-й день (до 9,0 мг/сут) при необходимости. Назначение карипразина в гибкой дозе от 3 до 9 мг/сут продолжалось до 6-й недели фазы с гибким подбором дозы. Карипразин в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут (корректировка дозы не допускалась) вводили в течение 7-й и 8-й недель. В фазе лечения в открытом режиме со стабилизацией карипразин продолжали назначать в той же фиксированной дозе, что и в последние 2 недели фазы с гибким подбором дозы. При возникновении значительных проблем с переносимостью допускалось снижение дозы до 3 или 6 мг/сут. В фазе лечения в двойном слепом режиме карипразин назначали в той же фиксированной дозе, что и в фазе стабилизации, но никакие корректировки не допускались. В фазе контроля безопасности пациенты продолжали амбулаторное лечение: им назначалась обычная терапия на усмотрение исследователя, пациенты не получали исследуемый препарат

первого психотического эпизода; различные психиатрические состояния, отличные от шизофрении, или сопутствующие заболевания, которые могли мешать проведению исследования, способствовать ошибочной интерпретации его результатов или ставить под угрозу состояние здоровья пациента.

Оценка эффективности

Первичным параметром эффективности было время до развития первого рецидива в фазе лечения в открытом режиме (количество дней от рандомизации до даты развития рецидива). Рецидив определялся критериями шкал оценок объективных и субъективных клинических показателей (табл. 1); пациенты, отвечавшие любому критерию рецидива, исключались из исследования. Предварительно заданного вторичного параметра эффективности не было. Дополнительные параметры эффективности и оценки безопасности представлены в табл. 1.

Статистический анализ

Анализ параметров безопасности проводился описательно в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата (в фазе лечения в открытом режиме: среди пациентов, удовлетворяю-

щих критериям включения, которые принимали ≥ 1 дозы карипразина в открытом режиме лечения; в фазе лечения в двойном слепом режиме: среди рандомизированных пациентов, которые принимали ≥ 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме лечения). Анализ результатов эффективности проводился в популяции по назначенному лечению (intent-to-treat, ИТТ): в фазе лечения в открытом режиме — в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата в открытом режиме лечения у пациентов с ≥ 1 оценкой по шкале PANSS после исходного уровня в любое время в течение фазы лечения в открытом режиме; в фазе лечения в двойном слепом режиме — в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата в двойном слепом режиме лечения у пациентов с ≥ 1 оценкой по шкале PANSS или шкале CGI-S в течение фазы лечения в двойном слепом режиме. Исходные данные фазы лечения в открытом режиме являлись последней оценкой перед началом фазы лечения в открытом режиме. Исходные данные фазы лечения в двойном слепом режиме являлись последней оценкой, выполняемой во время фазы лечения в открытом режиме. Для анализа параметров безопасности использовали исходные данные фазы лечения в открытом режиме.

Таблица 1. Критерии рецидива, дополнительные параметры эффективности и оценка безопасности

Критерии рецидива (соответствие любому из критериев рецидива считалось рецидивом)	<p>Критерии по оценочным шкалам (подтверждались при повторном визите в течение 7 дней по усмотрению исследователя):</p> <p>Увеличение на $\geq 30\%$ общей балльной оценки по PANSS для пациентов, набравших ≥ 50 баллов при рандомизации, или увеличение на ≥ 10 баллов у пациентов, набравших менее 50 баллов при рандомизации.</p> <p>Оценка > 4 баллов по любому из 7 пунктов шкалы PANSS, выполняемая при рандомизации (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, мнительность/мания преследования, враждебность, неконтактность и ослабление контроля импульсивности).</p> <p>Увеличение оценки по шкале CGI-S на ≥ 2 балла по сравнению с балльной оценкой по этой шкале при рандомизации.</p> <p>Клинические критерии рецидива (по мнению исследователя):</p> <p>Госпитализация в психиатрическое отделение по причине обострения шизофрении.</p> <p>Умышленное членовредительство или агрессивное/буйное поведение.</p> <p>Клинически значимые суицидальные/гомицидальные идеи</p>
Дополнительные параметры эффективности: среднее изменение балльной оценки по сравнению с исходным уровнем	<p>По шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I (на всех визитах в фазе лечения в открытом режиме, на всех предусмотренных исследованием визитах в фазе лечения в двойном слепом режиме в течение 32-й недели и на всех последующих визитах после этого)</p> <p>По шкалам NSA-16 и PSP (на 0, 8 и 20-й неделях в фазе лечения в открытом режиме и на 32, 46, 58, 70, 82 и 92-й неделях в фазе лечения в двойном слепом режиме)</p>
Оценка безопасности	<p>Спонтанно сообщаемые нежелательные явления</p> <p>Оценка показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных исследований, электрокардиограмм</p> <p>Физикальные и офтальмологические исследования</p> <p>Оценка по шкале C-SSRS (для оценивания суицидальных мыслей и поведения)</p> <p>Оценки по шкалам AIMS, BARS и SAS (для оценки ЭПС)</p>

Примечания: AIMS — шкала оценки патологических произвольных движений (Guy, 1976a); BARS — шкала Барнса для оценки акатизии (Barnes, 1989); CGI-I — шкала общего клинического впечатления об улучшении (Guy, 1976b); CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; C-SSRS — шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (Posner и соавт., 2011); NSA-16 — шкала из 16 пунктов для оценки негативных симптомов (Axelrod и соавт., 1993); PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSP — шкала личностного и социального функционирования (Morosini и соавт., 2000); SAS — шкала Симпсона — Ангуса (Simpson и Angus, 1970).

Анализ первичных параметров эффективности проводили путем сравнения времени до развития рецидива между группами, принимавшими плацебо и карипразин, с использованием критерия log-rank. Оценка отношения рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) основывались на модели пропорциональных рисков Кокса, в которой в качестве объясняющей переменной использовалась терапевтическая группа. Интегральная функция распределения времени до развития рецидива оценивалась по кривым Каплана — Мейера. Дополнительные параметры эффективности анализировали описательно в ИТТ-популяциях в фазах лечения в открытом режиме и в двойном слепом режиме. Пропущенные значения рассчитывались отдельно для каждой фазы исследования с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед.

Согласно оценочным данным, в целях достижения мощности 90 % для обнаружения статистически достоверного различия между группами, принимавшими карипразин и плацебо, и ОР 0,48 при общем уровне значимости 5 % необходимо было наблюдать ~ 80 случаев развития рецидивов во время фазы лечения в двойном слепом режиме, включая обе группы (как группу карипразина, так и плацебо). А для обеспечения такого общего количества рецидивов в фазе лечения в двойном слепом режиме было необходимо, чтобы общее количество рандомизированных пациентов составляло 180 (~ по 90 на каждую группу).

Результаты

Распределение пациентов

Распределение пациентов и причины досрочного исключения из исследования представлены на рис. 2. В фазе лечения в открытом режиме наиболее частой причиной досрочного прекращения участия был отзыв информированного согласия (~ 20 %). Пациентов опрашивали, чтобы убедиться, что причиной досрочного прекращения участия не являлись побочные эффекты — некоторые пациенты указывали, что они не могли продолжать участие в исследовании по причине его длительности (до 92 недель). В фазе лечения в двойном слепом режиме наиболее распространенной причиной прекращения лечения, за исключением развития рецидива, было прекращение лечения в рамках выполнения требований протокола (то есть фаза лечения в двойном слепом режиме завершалась для всех активных пациентов, выполнивших требования протокола, после того как последний рандомизированный пациент завершил 26-недельную фазу лечения в двойном слепом режиме); частота таких завершений составляла 20,8 % в группе, принимавшей карипразин, и 9,1 % в группе, принимавшей плацебо. Большинство демографических характеристик в группах были одинаковыми, в распределении мужчин и женщин между группами в фазе лечения в двойном слепом режиме наблюдалось статистически значимое различие (табл. 2).

Анализ эффективности

Время до развития рецидива было достоверно большим у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (рис. 3). В целом рецидив произошел у 47,5 % (47/99) пациентов, получавших плацебо, и у 24,8 % (25/101) пациентов, получавших карипразин. Риск развития рецидива у пациентов, получавших карипразин, согласно оценкам, был достоверно ниже (более чем в два раза), чем у пациентов, получавших плацебо (ОР (95% ДИ) = 0,45 (0,28; 0,73)). Наиболее часто встречаемыми критериями рецидива в группах, принимавших плацебо и карипразин соответственно, были увеличение балльной оценки по шкале PANSS (43,4 и 20,8 %), увеличение балльной оценки по шкале CGI-S (28,3 и 4,0 %), а также оценка ≥ 4 баллов по любому из оцениваемых симптомов шкалы PANSS (25,3 и 10,9 %). Критерий госпитализации в психиатрическое отделение соблюдался у 9,1 и 8,9 % пациентов, получавших плацебо и карипразин соответственно. Частота развития рецидивов на 2, 4 и 6-й неделе соответственно была одинаковой у пациентов, получавших плацебо (2 (2 %), 3 (3 %), 11 (12 %)), и у пациентов, получавших карипразин (2 (2 %), 7 (7 %), 8 (8,0 %)); частота развития рецидивов начала различаться на 8-й неделе (18 (19 %) у пациентов, получавших плацебо, и 11 (11 %) у пациентов, получавших карипразин).

В конце фазы лечения в открытом режиме наблюдалось улучшение средних значений общей балльной оценки по шкале PANSS и балльной оценки по любому из оцениваемых симптомов, общих балльных оценок по шкалам CGI-S и NSA-16, а также балльной оценки по шкале PSP. В конце фазы лечения в двойном слепом режиме балльные оценки по этим шкалам ухудшились в большей степени в терапевтической группе пациентов, получавших плацебо, по сравнению с терапевтической группой пациентов, принимавших карипразин (табл. 3).

Безопасность

Продолжительность лечения. Средняя (стандартное отклонение (СО)) продолжительность лечения карипразином составляла 75,7 (54,2) дня и 257 (184,0) дней в популяции пациентов для оценки безопасности в фазах лечения с открытым и двойным слепым режимом соответственно. Средняя продолжительность лечения плацебо составляла 205,9 (176,7) дня. После рандомизации 14 пациентов принимали карипразин в дозе 3 мг/сут, 37 пациентов — в дозе 6 мг/сут, и 50 пациентов — 9 мг/сут.

Нежелательные явления (НЯ). Общее резюме НЯ представлено в табл. 4. Не менее чем у 10 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме основными нежелательными явлениями, потенциально связанными с лечением (НЯСЛ), были акатизия, головная боль и бессонница. В фазе лечения в двойном слепом режиме единственными НЯСЛ, о которых сообщалось у ≥ 5 % пациентов, получавших карипразин, были тремор и боль в спине; частота их возникновения была по меньшей мере в два раза выше, чем у пациентов, получавших

плацебо. Частота акатизии, наиболее распространенного НЯСЛ в фазе лечения в открытом режиме, была выше в фазе лечения с гибким подбором дозы (18,6 %), чем в фазе стабилизации и введением фиксированной дозы (6 %) или в фазе лечения в двойном слепом режиме (у 3 % пациентов, получавших плацебо, и у 5 % пациентов, получавших карипразин). В более чем 98 % всех случаев акатизия была легкой или средней степени тяжести. Общая частота экстрапирамидных симптомов (ЭПС) как НЯСЛ (исключая акатизию и ажитацию) составляла 19,7 % в фазе лечения в открытом режиме и 3 и 15,8 % для пациентов, получавших плацебо и карипразин соответственно, в фазе лечения в двойном слепом режиме.

Усугубление течения шизофрении было единственным НЯ, приводящим к досрочному прекращению участия в исследовании у ≥ 2 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме (3,0 %) и в фазе лечения в двойном слепом режиме (у 9,1 % пациентов, получавших плацебо, и у 5,9 % пациентов, получавших карипразин). В фазе лечения в открытом режиме акатизия и другие ЭПС как НЯ (исключая акатизию и ажитацию) приводили к досрочному прекращению участия в исследовании примерно у 1 % пациентов. При этом ни одно связанное с ЭПС НЯ не приводило к досрочному прекращению участия в исследовании в фазе лечения в двойном слепом режиме. НЯ считались связанными с лечением у 60,5 и 44,6 % пациентов, получавших

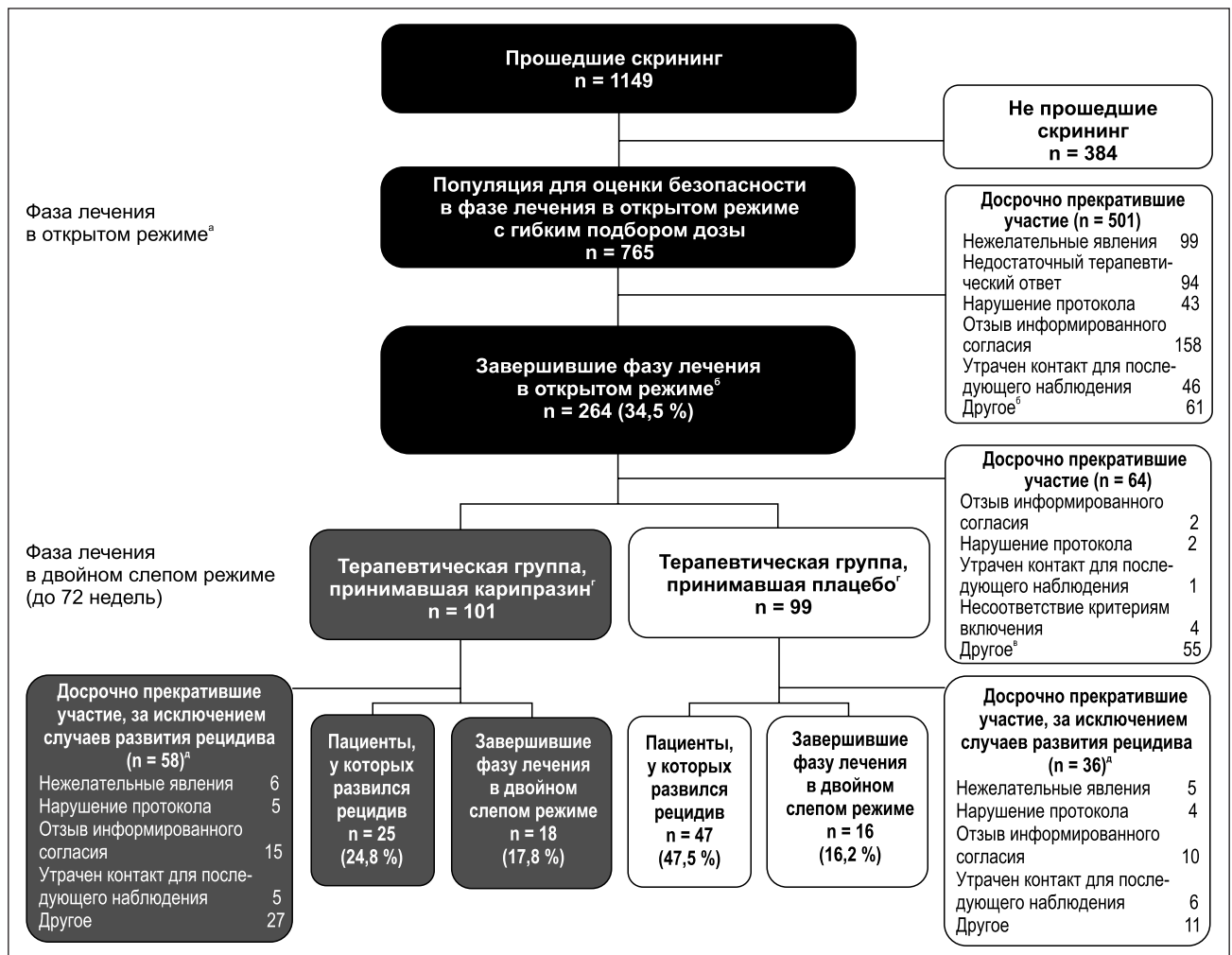


Рисунок 2. Распределение пациентов

Примечания: ^а — фаза лечения в открытом режиме включала фазу с гибким подбором дозы (8 недель) и фазу стабилизации и введения фиксированной дозы (12 недель); ^б — включает пациентов, которые не соответствовали критериям включения в фазу лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы; ^в — 55 пациентов завершили фазу лечения в открытом режиме и соответствовали критериям рандомизации, но не были рандомизированы по той причине, что число пациентов превысило заранее установленное предельное значение рандомизации для конкретной страны (Индия); ^г — количество пациентов в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме и популяции пациентов с назначенным лечением было идентичным (получавшие карипразин — 101; получавшие плацебо — 99); ^д — в группе, получавшей карипразин (57,4 %), по сравнению с группой, получавшей плацебо (36,4 %), было достоверно большее количество пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании по причинам, отличным от развития рецидива (P = 0,0031).

карипразин, в фазах лечения в открытом и двойном слепом режиме соответственно, и у 32,3 % пациентов, получавших плацебо, в фазе лечения в двойном слепом режиме. Большинство НЯСЛ, возникших в фазе лечения в двойном слепом режиме, были легкой или средней степени тяжести (у 95,4 % пациентов, получавших плацебо, и у 95,7 % пациентов, получавших карипразин).

Единственным серьезным НЯ (СНЯ), которое отмечалось у ≥ 2 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме, было усугубление течения шизофрении (2,9 %). В фазе лечения в двойном слепом режиме у ≥ 2 % пациентов в группах, получавших плацебо или карипразин соответственно, отмечались следующие СНЯ: усугубление течения шизофрении (7,1 и 6,9 %) и психотическое расстройство (2,0 и 2,0 %). Все другие

СНЯ, развившиеся в ходе исследования, отмечались у ≤ 1 % пациентов.

Средние изменения липидных параметров в конце фаз лечения в открытом и двойном слепом режиме по сравнению с исходным уровнем, как правило, не были клинически достоверными. Также не наблюдалось клинически значимых изменений средних значений АД, и ни у одного из пациентов во время исследования длина интервала QTcF или QTcB не была > 500 мс. Частота возникновения ортостатической гипотензии (снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. или снижение ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. после перехода из положения лежа на спине в положение стоя) была ниже в фазе лечения в открытом режиме (12,2 %), чем в фазе лечения в двойном слепом режиме (18,2 % в группе, получавшей плацебо, и 20,2 % в группе, получавшей карипразин). Прибавка

Таблица 2. Характеристики пациентов (популяция для оценки безопасности)

Характеристики	Фаза лечения в открытом режиме	Фаза лечения в двойном слепом режиме	
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут, n = 765	Группа, получавшая плацебо, n = 99	Группа, получавшая карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут, n = 101
Демографические характеристики			
Возраст, среднее значение (СО), лет	38,4 (10,4)	37,7 (10,1)	39,2 (10,9)
Мужчины, n (%)	544 (71,1)	70 (70,7) ^a	62 (61,4) ^a
Женщины, n (%)	221 (28,9)	29 (29,3)	39 (38,6)
Расовая принадлежность, n (%)			
Белые	299 (39,1)	38 (38,4)	45 (44,6)
Афроамериканцы	313 (40,9)	30 (30,3)	31 (30,7)
Азиаты	149 (19,5)	30 (30,3)	25 (24,8)
Другие	4 (0,5)	1 (1,0)	0
Масса тела, среднее значение (СО), кг	78,1 (20,1)	74,9 (18,5)	75,8 (20,3)
Индекс массы тела, среднее значение (СО), кг/м ²	26,5 (5,6)	26,2 (5,5)	26,4 (5,9)
Анамнестические данные о шизофрении			
Параноидный тип, n (%)	712 (93,1)	94 (94,9)	97 (96,0)
Продолжительность заболевания, среднее значение (СО), лет	12,9 (10,2)	10,5 (9,5)	11,9 (10,4)
Продолжительность текущего эпизода, среднее значение (СО), недель	2,2 (0,9)	2,2 (1,0)	2,1 (0,9)
Число предшествующих госпитализаций, среднее значение (СО)	6,4 (8,8)	3,8 (4,4)	5,3 (6,1)
Агрессивное поведение в анамнезе, n (%)	70 (9,2)	7 (7,1)	10 (9,9)
Суицидальные попытки в анамнезе, n (%)	123 (16,1)	14 (14,1)	12 (11,9)

Примечание: ^a — в распределении мужчин и женщин между терапевтическими группами в популяцию для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме наблюдалось статистически значимое различие (согласно критерию log-rank Кохрана — Мантеля — Гензеля; P = 0,0361).

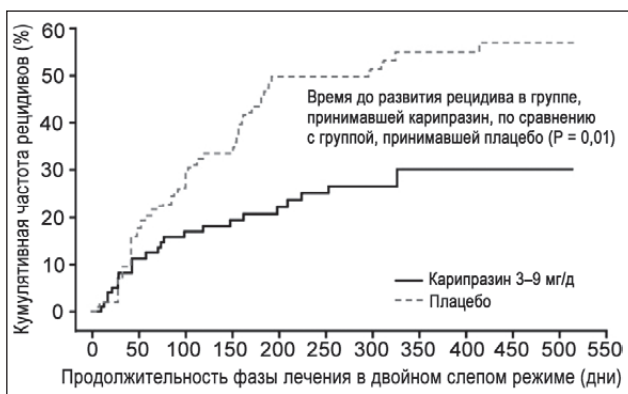


Рисунок 3. Кумулятивная частота рецидивов (ИТТ-популяция в фазе лечения в двойном слепом режиме). 25-й перцентиль для времени до развития рецидива составлял 92 дня в группе, принимавшей плацебо, и 224 дня в группе, принимавшей карипразин. 50-й перцентиль (медиана) составлял 296 дней для группы, принимавшей плацебо, и он не мог быть рассчитан для группы, принимавшей карипразин, вследствие низкого числа рецидивов в ней. Межгрупповое разделение кривых не происходило примерно до 50-го дня

массы тела $\geq 7\%$ отмечалась у 10,6 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме, а также у 32,3 % пациентов, получавших плацебо, и у 27,0 % пациентов, получавших карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме. Офтальмологическое обследование в целом не выявило признаков клинически значимых изменений хрусталика. Развитие катаракты как НЯСЛ отмечалось у 1 пациента в фазе лечения в открытом режиме, а также у 1 пациента, получавшего плацебо, и у 2 пациентов, получавших карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме; в каждом случае присутствовали факторы, искажающие результаты обследования.

Экстрапирамидные симптомы, возникшие на фоне лечения. В фазе лечения в открытом режиме частота развития паркинсонизма, возникшего на фоне лечения, согласно балльной оценке по шкале SAS (оценка по шкале SAS ≤ 3 балла на исходном уровне и > 3 баллов при любой последующей оценке после исходной), и акатизии (оценка по шкале BARS ≤ 2 балла на исходном уровне и > 2 баллов при любой последующей оценке после исходной) составляла 16,1 и 21,0 % соответственно. В фазе лечения в двойном слепом режиме большее

Таблица 3. Дополнительные результаты эффективности (ИТТ-популяция)

Оценка	Фаза лечения в открытом режиме		Фаза лечения в двойном слепом режиме			
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут, n = 751		Группа, получавшая плацебо, n = 99		Группа, получавшая карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут, n = 101	
	Исходное значение (СО)	Среднее изменение (СО)	Исходное значение (СО)	Среднее изменение (СО)	Исходное значение (СО)	Среднее изменение (СО)
Балльная оценка по шкале PANSS						
Общая оценка	91,3 (10,1)	-22,8 (19,8)	50,5 (6,1)	13,2 (18,8)	51,3 (7,2)	5,0 (14,2)
Оценка по подшкале позитивных синдромов	24,4 (3,7)	-7,4 (6,5)	11,5 (2,4)	4,3 (6,3)	11,8 (2,9)	1,3 (5,5)
Оценка по подшкале негативных синдромов	22,8 (4,3)	-4,9 (5,3)	14,3 (3,1)	2,4 (4,3)	14,2 (3,4)	1,4 (3,5)
Балльная оценка по шкале CGI-S	4,7 (0,6)	-1,1 (1,1)	2,6 (0,6)	0,7 (1,3)	2,8 (0,6)	0,1 (0,9)
Общая балльная оценка по шкале NSA-16	52,7 (11,8)	-8,2 (11,3)	38,2 (9,4)	4,1 (11,0)	39,1 (10,2)	0,6 (8,3)
Балльная оценка по шкале PSP	48,2 (10,2)	11,1 (14,6)	68,3 (9,2)	-7,2 (16,2)	66,8 (11,4)	0,0 (9,1)
Балльная оценка по шкале CGI-I в конце лечения, среднее значение (СО)	2,8 (1,2)		3,1 (1,7)		2,5 (1,4)	

Примечания: CGI-I – шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S – шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; NSA-16 – шкала из 16 пунктов для оценки негативных симптомов; PANSS – шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSP – шкала личностного и социального функционирования.

количество пациентов, получавших плацебо, по сравнению с пациентами, получавшими карипразин, сообщали о возникновении у них паркинсонизма (8,1 % в сравнении 5,0 %) и акатизии (10,1 % по сравнению с 8,0 %) на фоне лечения. Среди пациентов в терапевтических группах, получавших карипразин и плацебо, антипаркинсонические препараты (для купирования ЭПС) применяли соответственно 19,8 и 19,2 %, а пропранолол (для купирования акатизии) — соответственно 10,9 и 8,1 %.

Применение препаратов для купирования симптомов. В целом 193 (25,2 %) пациента получали лоразепам для купирования ажитации, раздражительности, враждебности и неусидчивости в фазе лечения в открытом режиме; частота их использования уменьшается с течением времени (с 22 % в течение первых 2 недель до 1 % к 6-й неделе). В фазе лечения в двойном слепом режиме 8 (8,1 %) пациентов, принимавших плацебо, и 6 (5,9 %) пациентов, принимавших карипразин, получали препараты для купирования

Таблица 4. Нежелательные явления (в популяциях для оценки безопасности в фазах лечения в открытом и двойном слепом режиме)

Нежелательные явления	Фаза лечения в открытом режиме	Фаза лечения в двойном слепом режиме	
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут, n = 765	Группа, получавшая плацебо, n = 99	Группа, получавшая карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут, n = 101
Резюме НЯ, n (%)			
Летальные исходы	0	0	0
НЯ, потенциально связанные с лечением	612 (80,0)	64 (64,6)	75 (74,3)
НЯ, приведшие к досрочному исключению из исследования	99 (12,9)	15 (15,2)	14 (13,9)
Серьезные НЯ	50 (6,5)	14 (14,1)	14 (13,9)
Впервые выявленные	–	64 (64,6)	71 (70,3)
Распространенные нежелательные явления, возникавшие на фоне лечения, n (%)^a			
Акатизия	147 (19,2)	3 (3,0)	5 (5,0)
Бессонница	110 (14,4)	8 (8,1)	8 (7,9)
Головная боль	92 (12,0)	7 (7,1)	7 (6,9)
Ажитация	71 (9,3)	2 (2,0)	2 (2,0)
Экстрапирамидное расстройство	56 (7,3)	3 (3,0)	6 (5,9)
Тошнота	48 (6,3)	2 (2,0)	3 (3,0)
Диспепсия	44 (5,8)	0	0
Увеличение массы тела	44 (5,8)	3 (3,0)	4 (4,0)
Запор	39 (5,1)	3 (3,0)	4 (4,0)
Тревога	38 (5,0)	3 (3,0)	4 (4,0)
Тошнота	48 (6,3)	2 (2,0)	3 (3,0)
Тремор	38 (5,0)	0	8 (7,9)
Диарея	29 (3,8)	5 (5,1)	4 (4,0)
Шизофрения	26 (3,4)	13 (13,1)	8 (7,9)
Назофарингит	13 (1,7)	5 (5,1)	8 (7,9)
Увеличение содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови	21 (2,7)	3 (3,0)	5 (5,0)
Боль в спине	17 (2,2)	2 (2,0)	5 (5,0)

Примечания: впервые выявленным считалось такое НЯ, которое не имело места до принятия первой дозы препарата в фазе лечения в двойном слепом режиме или проявление которого усиливалось в фазе лечения в двойном слепом режиме; ^a — наблюдались у ≥ 5 % пациентов в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в открытом режиме или в любой терапевтической группе в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме.

симптомов (лоразепам или оксазепам в странах, где лоразепам недоступен).

Суицидальные мысли и поведение. Согласно балльным оценкам по шкале Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS) (Posneg и соавт., 2011), суицидальные мысли отмечались у 29 (3,9 %) пациентов в фазе лечения в открытом режиме, а также у 2 (2,0 %) пациентов, получавших плацебо, и 1 (1,0 %) пациента, получавшего карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме; большинство сообщений имели наименее серьезные категории (желание умереть, неспецифические мысли о самоубийстве). Суицидальные мысли как НЯ были зарегистрированы у 11 (1,4 %) пациентов в фазе лечения в открытом режиме (5 случаев считались СНЯ). В фазе лечения в двойном слепом режиме о суицидальных идеях как НЯСЛ не сообщалось. Единственное сообщение о суицидальном поведении имело место в фазе лечения в открытом режиме у пациента, в анамнезе у которого имелись данные о суицидальных мыслях или ранее имевших место попытки суицида; данное НЯ было отнесено к серьезным (попытка суицида), и пациент был исключен из исследования.

Обсуждение

В исследовании по профилактике рецидивов анализировались данные, полученные у пациентов с шизофренией, завершивших 20-недельную фазу лечения карипразином в открытом режиме, которые затем были рандомизированы на две группы для последующего продолжительного лечения карипразином или плацебо в течение 72 недель в двойном слепом режиме. У пациентов из группы карипразина по сравнению с пациентами группы плацебо время до развития рецидива было достоверно большим и частота рецидивов достоверно более низкой (24,8 % по сравнению с 47,5 %). Риск рецидива у пациентов, получавших карипразин, был ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Средние балльные оценки по дополнительным параметрам эффективности улучшились в фазе лечения карипразином в открытом режиме, и отмечалась более выраженная тенденция к ухудшению симптомов у пациентов, рандомизированных в группу для получения плацебо, по сравнению с группой, получавшей карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме.

Для обеспечения контекста этим результатам расчетные показатели рецидивов в метаанализе, оценивающем рецидив в течение 1 года при шизофрении, составляли 27 и 64 % для антипсихотических препаратов и плацебо соответственно (Leucht и соавт., 2012); данные анализы включали как пероральные, так и депообразующие препараты, при этом последние понижали частоту рецидивов в большей степени, чем пероральные препараты. Несмотря на то что сравнение частоты рецидивов среди антипсихотических препаратов затруднено из-за отсутствия единого мнe-

ния о том, что собой представляет рецидив шизофрении (Kane, 2007), в нашем исследовании время до развития рецидива у пациентов, получавших плацебо, как оказалось, было более продолжительным, чем в других исследованиях, где изучалось возникновение рецидивов. Например, в нескольких клинических исследованиях по профилактике рецидивов шизофрении у пациентов, переходивших с приема антипсихотического препарата на плацебо, частота рецидивов составляла ~ 15–30 % в течение первых 4 недель фазы лечения в двойном слепом режиме, при этом распределение между группами обычно происходило в течение 2–3 недель после рандомизации (Arato и соавт., 2002; Beasley и соавт., 2003; Kane и соавт., 2011; Pigott и соавт., 2003). В противоположность этому в нашем исследовании в течение первых 4 недель фазы лечения в двойном слепом режиме рецидив развивался только у 3 % пациентов, принимавших плацебо, что позволяет предположить, что после отмены карипразина мог сохраняться некоторый остаточный эффект. Межгрупповое разделение кривых не происходило до наступления приблизительно 50-го дня, а 25-й процентиль времени развития рецидива составлял 92 дня в группе пациентов, принимавших плацебо. Низкие показатели рецидива в первый месяц после прекращения приема карипразина могут быть связаны с его более длительным периодом полувыведения по сравнению с другими антипсихотическими препаратами, которые практически все имеют период полувыведения из плазмы от 1 до 2 дней (Taylor, 2009). Хотя рассчитанный эффективный период полувыведения для карипразина и десметил-карипразина составлял приблизительно 2 дня, он был значительно больше для метаболита дидесметил-карипразина (8,4 дня) и общих активных субстанций (1 неделя) (Nakamura и соавт., 2016).

Хотя рецидив может угаснуть под воздействием непрерывной фармакотерапии (Kane, 2007), большинство пациентов с шизофренией, по крайней мере частично, не соблюдают режим и схему лечения (Leucht и Heres, 2006). Поскольку проблемы переносимости способствуют несоблюдению режима приема препаратов (Leucht и Heres, 2006), важно отметить, что в этом долгосрочном исследовании карипразин в целом хорошо переносился, причем подавляющее большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. СНЯ и НЯ, которые приводили к досрочному прекращению участия в исследовании, чаще всего были связаны с усугублением основного психического заболевания. Акатизия, наиболее часто отмечаемое НЯСЛ в фазе лечения в открытом режиме, у подавляющего большинства пациентов во время исследования была легкой или средней степени тяжести. Она стала причиной досрочного прекращения участия в исследовании только у 1 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме; в фазе же лечения в двойном слепом режиме случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине акатизии не было.

Ограничения исследования включают отсутствие активного препарата сравнения и небольшое количество пациентов, завершивших фазу лечения в открытом режиме. Малое количество пациентов, завершивших фазу лечения в открытом режиме, было в значительной степени обусловлено высокими показателями отзывов информированного согласия и требованием, чтобы пациенты соответствовали строгим критериям эффективности для фазы лечения в открытом режиме. Отзыв информированного согласия был наиболее распространенной причиной досрочного прекращения участия в исследовании, и последующее наблюдение показало, что многие из этих пациентов были неспособны или не желали участвовать в таком долгосрочном исследовании (продолжительностью до 92 недель). Еще одной распространенной причиной досрочного прекращения участия в исследовании были НЯ. Однако следует отметить, что наиболее частой причиной досрочного прекращения участия в исследовании, связанной с развитием НЯ, было усугубление течения основного психического заболевания. Недостаточный терапевтический ответ (например, отсутствие улучшения) также являлся причиной досрочного прекращения участия в исследовании, хотя он и не считается НЯ. В связи с этим усугубление течения шизофрении в разумной степени можно рассматривать как событие, которое отражает отсутствие терапевтического ответа в противоположность непереносимости. Несмотря на то что высокий уровень исключенных из исследования пациентов в фазе лечения в открытом режиме главным образом не был связан с проблемами переносимости, это может повлиять на возможность обобщения всех полученных результатов. Как это обычно бывает в исследованиях по профилактике рецидивов, популяция пациентов в фазе лечения в двойном слепом режиме уже достигла стабилизации на карипразине, вследствие чего пациенты с неприятными НЯ или проблемами переносимости в фазе лечения в открытом режиме не были включены в анализ фазы лечения в двойном слепом режиме, и профиль НЯ в фазе лечения в двойном слепом режиме следует интерпретировать с осторожностью.

Выводы

В данном исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с шизофренией были получены следующие результаты: у пациентов, принимавших карипразин, время до развития рецидива было достоверно большим, а частота рецидивов была достоверно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Риск рецидива у пациентов, принимавших карипразин, согласно проведенной оценке, был ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо. Средние балльные оценки по дополнительным параметрам эффективности свидетельствуют об улучшении симптоматики у пациентов, принимавших карипразин, в фазе ле-

чения в открытом режиме и усугублении симптоматики у пациентов, принимавших плацебо, по сравнению с пациентами, принимавшими карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме. Долгосрочный профиль безопасности соответствовал профилю безопасности карипразина, наблюдаемому в предыдущих клинических исследованиях. Результаты данного исследования показывают, что карипразин может быть полезен для задержки развития рецидива шизофрении или его профилактики.

Список литературы

1. American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, DC (Text Revision).
2. Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y., Group Z.S. A 1-year, double-blind, placebocontrolled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. 17(5). 207-215.
3. Axelrod B.N., Goldman R.S., Alphas L.D. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment. *J. Psychiatr. Res.* 1993. 27(3). 253-258.
4. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry.* 1989. 154. 672-676.
5. Beasley Jr. C.M., Sutton V.K., Hamilton S.H., Walker D.J., Dossenbach M., Taylor C.C., Alaka K.J., Bykowski D., Tollefson G.D. Olanzapine Relapse Prevention Study, G. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. 23(6). 582-594.
6. Durgam S., Starace A., Li D., Migliore R., Ruth A., Németh G., Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr. Res.* 2014. 152(2-3). 450-457.
7. Durgam S., Cutler A.J., Lu K., Migliore R., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Meltzer H.Y. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase III randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry.* 2015. 76(12). e1574-e1582.
8. Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Harvey B.H. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013. 13. 50.
9. Fleischhacker W.W., Arango C., Arteel P., Barnes T.R., Carpenter W., Duckworth K., Galderisi S., Halpern L., Knapp M., Marder S.R., Moller M., Sartorius N., Woodruff P. Schizophrenia — time to commit to policy change. *Schizophr. Bull.* 2014. 40 (Suppl. 3). S165-S194.
10. Graff-Guerrero A., Mamo D., Shammi C.M., Mizrahi R., Marcon H., Barsoum P., Rusjan P., Houle S., Wilson A.A., Kapur S. The effect of antipsychotics on the high-affinity state of D₂ and D₃ receptors: a positron emission tomography study With (11C)-(+)-PH-NO. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009. 66(6). 606-615.
11. Guy W. *The Abnormal Movement Scale*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. National Institute of Mental Health, Rockville, MD. 1976a. P. 218-222. (DHEW Publication No. 76-338).
12. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised. DHEW publication, no. (ADM) 76-338. US Dept of

Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, MD. 1976b. P. 218-22, 534-7.

13. Gyertyán I., Sághy K., Laszy J., Elekes O., Kedves R., Gémesi L.I., Pásztor G., Zájer-Balázs M., Kapás M., Csongor E.Á., Domány G., Kiss B., Szombathelyi Z., Subnanomolar dopamine D₃ receptor antagonism coupled to moderate D₂ affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. Behavioural characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008. 378 (5). 529-539.

14. Gyertyán I., Kiss B., Sághy K., Laszy J., Szabó G., Szabados T., Gemesi L.I., Pásztor G., Zájer-Balázs M., Kapás M., Csongor E.Á., Domány G., Tihanyi K., Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188). A potent D₃/D₂ dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D₃ receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem. Int.* 2011. 59 (6). 925-935.

15. Kane J.M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J. Clin. Psychiatry.* 2007. 68 (Suppl. 14). 27-30.

16. Kane J.M., Mackle M., Snow-Adami L., Zhao J., Szegedi A., Panagides J. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J. Clin. Psychiatry.* 2011. 72 (3). 349-355.

17. Kane J.M., Zukin S., Wang Y., Lu K., Ruth A., Nagy K., Laszlovszky I., Durgam S. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2015. 35 (4). 1-7.

18. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987. 13 (2). 261-276.

19. Kiss B., Laszlovszky I., Horváth A., Némethy Z., Schmidt E., Bugovics G., Fazekas K., Gyertyán I., Csongor E.Á., Domány G., Szombathelyi Z. Subnanomolar dopamine D₃ receptor antagonism coupled to moderate D₂ affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. Neurochemical characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008. 378 (5). 515-528.

20. Kiss B., Horváth A., Némethy Z., Schmidt E., Laszlovszky I., Bugovics G., Fazekas K., Hornok K., Orosz S., Gyertyán I., Csongor E.Á., Domány G., Tihanyi K., Adham N., Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188). A dopamine D(3) receptor preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. 333 (1). 328-340.

21. Laszy J., Laszlovszky I., Gyertyán I. Dopamine D₃ receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology.* 2005. 179 (3). 567-575.

22. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J., American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry.* 2004. 161 (2 Suppl.). 1-56.

23. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2006. 67 (Suppl. 5). 3-8.

24. Leucht S., Tardy M., Komossa K., Heres S., Kissling W., Salanti G., Davis J.M. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012. 379 (9831). 2063-2071.

25. Mizrahi R., Agid O., Borlido C., Suridjan I., Rusjan P., Houle S., Remington G., Wilson A.A., Kapur S. Effects of antipsychotics on D₃ receptors: a clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using (11C)-(+)-PHNO. *Schizophr. Res.* 2011. 131 (1-3). 63-68.

26. Morken G., Widen J.H., Grawe R.W. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008. 8. 32.

27. Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. 101 (4). 323-329.

28. Nakamura T., Kubota T., Iwakaji A., Imada M., Kapás M., Morio Y. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des. Dev. Ther.* 2016. 10. 327-338.

29. Olivares J.M., Sermon J., Hemels M., Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann. General Psychiatry.* 2013. 12 (1). 32.

30. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R., Torbeyns A.F., Stock E.G., Ingenito G.G. Aripiprazole Study, G. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J. Clin. Psychiatry.* 2003. 64 (9). 1048-1056.

31. Posner K., Brown G.K., Stanley B., Brent D.A., Yershova K.V., Oquendo M.A., Currier G.W., Melvin G.A., Greenhill L., Shen S., Mann J.J. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multi-site studies with adolescents and adults. *Am. J. Psychiatry.* 2011. 168 (12). 1266-1277.

32. Schwartz J.C., Diaz J., Pilon C., Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res. Rev.* 2000. 31 (2-3). 277-287.

33. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1970. 212. 11-19.

34. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 2009. 52. S13-S19.

35. Taylor M., Chaudhry I., Cross M., McDonald E., Miller P., Pilowsky L., Strickland P. Relapse Prevention in Schizophrenia Consensus, G. Towards consensus in the long-term management of relapse prevention in schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 2005. 20 (3). 175-181.

36. Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J., Baxter A.J., Ferrari A.J., Erskine H.E., Charlson F.J., Norman R.E., Flaxman A.D., Johns N., Burstein R., Murray C.J., Vos T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013. 382 (9904). 1575-1586.

Вперше опубліковано
в журналі «Schizophrenia Research».
2016. 176. 264-271 ■

Suresh Durgam¹, Willie Earley¹, Rui Li¹, Dayong Li¹, Kaifeng Lu¹, István Laszlovszky², W. Wolfgang Fleischhacker³, Henry A. Nasrallah⁴

¹Allergan, Inc., Jersey City, NJ, USA

²Gedeon Richter Plc, Budapest, Hungary

³Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

⁴Saint Louis University, St. Louis, MO, USA

Тривале лікування карипразином для профілактики рецидивів у пацієнтів із шизофренією: рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження

Резюме. Карипразин, частковий агоніст D₃-/D₂-дофамінових рецепторів із переважною спорідненістю до D₃-дофамінових рецепторів, продемонстрував ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях при шизофренії. У даному багатонаціональному, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в паралельних групах, оцінювалися ефективність, безпека й переносимість карипразину, що застосовується з метою профілактики рецидивів у дорослих пацієнтів, які страждають від шизофренії. Тривалість дослідження становила близько 97 тижнів. Симптоми шизофренії купірували/стабілізували за допомогою карипразину в дозі 3–9 мг/добу протягом 20-тижневої фази лікування у відкритому режимі, що складається з 8-тижневої вступної фази з гнучким підбором дози і 12-тижневої фази стабілізації з застосуванням фіксованої дози препарату. Пацієнти, які завершили лікування у відкритому режимі і стан яких стабілізувався, були рандомізовані на дві групи для проведення наступної фази лікування в подвійному сліпому режимі (до 72 тижнів): перша група продовжувала отримувати карипразин (у фіксованій дозі 3, 6 або 9 мг/добу), а пацієнтам другої групи було призначено плацебо. Первинним параметром ефективності був час до розвитку рецидиву (погіршення показників вираженості симптомів, госпіталізація до психіатричного відділення, агресивна/буйна поведінка або ризик суїцидальних думок і дій). Для забезпечення безпеки в разі розвитку рецидиву робилися відповідні клінічні заходи. Фазу лікування у

відкритому режимі завершили в цілому 264 з 765 пацієнтів. Для проведення наступної фази лікування в подвійному сліпому режимі були рандомізовані 200 пацієнтів, які відповідали критеріям включення: 99 осіб — в групу прийому плацебо і 101 — в групу застосування карипразину. Час до розвитку рецидиву був вірогідно більшим у пацієнтів, які приймали карипразин, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (P = 0,0010, відповідно до критерію log-rank). Рецидив стався у 24,8 % пацієнтів, які приймали карипразин, і у 47,5 % пацієнтів, які отримували плацебо (відношення ризиків (95% ДІ) = 0,45 (0,28–0,73)). Небажані явища під час фази лікування у відкритому режимі були зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів: у 19,2 % пацієнтів спостерігалася акатизія, у 14,4 % — безсоння і у 12,0 % — головний біль. У фазі лікування в подвійному сліпому режимі ніяких небажаних явищ карипразину не спостерігалось. Тривале лікування карипразином продемонструвало вірогідно більш виражену ефективність порівняно з плацебо щодо профілактики рецидивів у пацієнтів із шизофренією. Довгостроковий профіль безпеки в цьому дослідженні відповідав профілю безпеки, що спостерігався в попередніх клінічних дослідженнях карипразину. Ідентифікатор даного клінічного дослідження ClinicalTrials.gov: NCT01412060.

Ключові слова: шизофренія; карипразин; тривале лікування; профілактика рецидивів; рандомізоване контрольоване дослідження; пероральні антипсихотичні препарати

Suresh Durgam¹, Willie Earley¹, Rui Li¹, Dayong Li¹, Kaifeng Lu¹, István Laszlovszky², W. Wolfgang Fleischhacker³, Henry A. Nasrallah⁴

¹Allergan, Inc., Jersey City, NJ, USA

²Gedeon Richter Plc, Budapest, Hungary

³Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

⁴Saint Louis University, St. Louis, MO, USA

Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Abstract. Cariprazine, a dopamine D₃/D₂ receptor partial agonist with preference for D₃ receptors, has demonstrated efficacy in randomized controlled trials in schizophrenia. This multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluated the efficacy, safety, and tolerability of cariprazine for relapse prevention in adults with schizophrenia. Total study duration was up to 97 weeks. Schizophrenia symptoms were treated/stabilized with cariprazine 3–9 mg/day during 20-week open-label treatment consisting of an 8-week, flexible-dose run-in phase and a 12-week fixed-dose stabilization phase. Stable patients who completed open-label treatment could be randomized to continued cariprazine (3, 6, or 9 mg/day) or placebo for double-blind treatment (up to 72 weeks). The primary efficacy parameter was time to relapse (worsening of symptom scores, psychiatric hospitalization, aggressive/violent behavior, or suicidal risk). Clinical measures were implemented to ensure safety in case of impending relapse. A total of 264 of 765 patients completed open-label treat-

ment. Two hundred eligible patients were randomized to double-blind placebo (n = 99) or cariprazine (n = 101). Time to relapse was significantly longer in cariprazine- versus placebo-treated patients (P = 0.0010, log-rank test). Relapse occurred in 24.8 % of cariprazine- and 47.5 % of placebo-treated patients (hazard ratio [95 % confidence interval] = 0.45 [0.28, 0.73]). Akathisia (19.2 %), insomnia (14.4 %), and headache (12.0 %) were reported in ≥ 10 % of patients during open-label treatment. There were no cariprazine adverse events during double-blind treatment. Long-term cariprazine treatment was significantly more effective than placebo for relapse prevention in patients with schizophrenia. The long-term safety profile in this study was consistent with the safety profile observed in previous cariprazine clinical trials. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01412060.

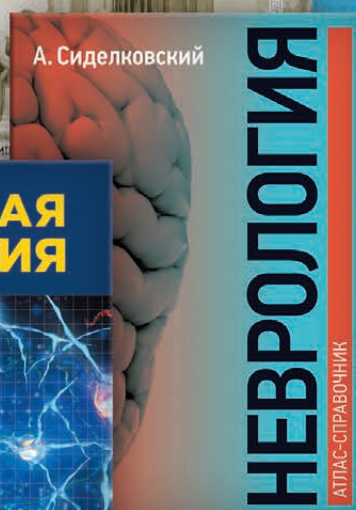
Keywords: schizophrenia; cariprazine; long-term treatment; relapse prevention; randomized controlled trial; oral antipsychotics



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599/054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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

UA-LEVIMI-042019-016
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, покриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зниження вивільнення Ca^{2+} з інтранейрональних 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, судоми, 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, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стоматолованість тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України. Таблетки: № UA/11396/01/01, UA/11396/01/02. Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 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, симпозиумах 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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215138>

Герцев В.М., Горанський Ю.І.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Вплив протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків

Резюме. Для вивчення світового досвіду впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції і фертильність у чоловіків і відбору медикаментів з найменшим негативним впливом на ці функції проведений пошук статей та резюме у базах даних ресурсів MedLine, The Cochrane Library, Scopus, Google scholar з використанням таких ключових слів, як fertility, male fertility, men fertility, antiepileptic drugs, epilepsy, sex hormones, sperm parameters, sexual and reproductive health, sexual function. У результаті аналізу отриманих даних встановлено, що існує відносна недостатність інформації щодо впливу протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків, що обумовлює необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на вивчення впливу цих препаратів саме на фертильність чоловіків, а не тільки жінок. При призначенні протиепілептичних засобів, у свою чергу, бажано надавати перевагу препаратам з найменшим негативним впливом на статеві функції і фертильність на зразок леветирацетаму, ламотриджину й окскарбазепіну.

Ключові слова: епілепсія; протиепілептичні препарати; фертильність; чоловіки; параметри сперми; статеві гормони; огляд

Вступ

Епілепсія — це друге за поширеністю неврологічне захворювання після інсульту, на епілепсію хворіє близько 40 мільйонів людей у всьому світі [1]. У більшості випадків захворювання починається до повноліття або після 50 років [2].

Сучасні принципи лікування епілепсії мають на меті не тільки зменшення кількості нападів і досягнення медикаментозної і клінічної ремісії, але й покращення якості життя хворого на епілепсію. Якість життя, у свою чергу, тісно пов'язана з ефективністю, переносимістю й безпекою протиепілептичної терапії [3]. З огляду на негативний вплив епілепсії на якість життя пацієнтів її оцінка й покращання є одним з найважливіших компонентів лікування хворих на епілепсію [4, 5].

Одним із факторів, що впливає на якість життя пацієнтів, є функціонування репродуктивної системи, що є важливим як для жінок, так і для чоловіків. Репродуктивна й сексуальна дисфункції типові для хворих, які

страждають від епілепсії, і не диференціюються за статеву ознакою [6]. Відомо, що рівень народжуваності знижений як у жінок з епілепсією, так і в чоловіків [7]. Частково це можна пояснити зниженням рівня шлюбів, проте рівень народжуваності також є нижчим в одружених з епілепсією порівняно із загальною популяцією [8, 9].

Мета дослідження: вивчити існуючий світовий досвід впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції і фертильність у чоловіків і визначити медикаменти з найменшим негативним впливом на ці функції.

Матеріали та методи

Для вивчення світового досвіду впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції і фертильність у чоловіків і відбору медикаментів з найменшим негативним впливом на ці функції нами був проведений пошук статей та резюме у базах даних ресурсів MedLine, The Cochrane Library, Scopus, Google scholar станом на 31.08.2020 з використанням таких ключових

слів, як fertility, male fertility, men fertility, antiepileptic drugs, epilepsy, sex hormones, sperm parameters, sexual and reproductive health, sexual function. Зі знайдених статей було відібрано 17 джерел, що найбільше відповідали критеріям пошуку та меті й завданням нашого огляду.

Результати

Частота випадків гіпосексуальності й зниженої потенції в чоловіків з епілепсією варіює від 38 до 71 % [10–12]. Порушення статевого потягу й збудження описані в 30–60 % хворих на епілепсію. Близько третини сексуально активних чоловіків з епілепсією мають труднощі з ерекцією або еякуляцією [13, 14]. Зниження лібідо або потенції виникає приблизно у 20 % чоловіків з епілепсією, як це визначено опитуванням за допомогою стандартизованих анкет [10, 15]. Попередні дослідження, у яких використовували переважно структуровані або неструктуровані інтерв'ю, виявили більш високу частоту — від 38 до 71 % [10, 16–22]. Аномальний аналіз сперми, включно зі зменшенням кількості сперми, аномальною морфологією або порушенням моторики, спостерігається в 90 % чоловіків з епілепсією [18, 20]. Етіологія цих дисфункцій багатофакторна, оскільки епілепсія сама по собі, а також препарати для її лікування мають суттєвий вплив на функціонування репродуктивної системи. Супутня терапія лікарськими засобами також сприяє розвитку сексуальної дисфункції. Серед факторів ризику варто відзначити наявність у хворих різних захворювань, а саме серцево-судинних, ендокринних, психічних, неврологічних, вплив релігійних і соціальних факторів [23]. Ензим-індукуючі антиепілептичні препарати (наприклад, карбамазепін і фенітоїн) зменшують рівень біологічно активного тестостерону двома шляхами: 1) пригнічення синтезу тестостерону в монадах; 2) підвищення продукції в печінці глобуліну, що зв'язує статевий гормон [24]. Вальпроєва кислота не є індуктором ферментів печінки, тому раніше вважали, що вона суттєво не впливає на репродуктивну ендокринну систему чоловіків [25]. Більш прискіпливе дослідження впливу протиепілептичних препаратів на статеві функції розпочалось з вивчення їх впливу на тварин. У роботі A.S. Daoud із співавт. за схемою «випадок — контроль» було проведено дослідження впливу вігабатрину, ламотриджину й габапентину на фертильність самців щурів [26]. Окрім оцінки впливу на фертильність також вивчали вплив цих препаратів на масу тіла та органів і певні біохімічні показники, такі як загальний вміст білка в сироватці крові, рівень холестерину, тригліцеридів, глутаматної оксалоацетат- і піруват-трансамінази, сироваткового тестостерону й рівня фолікулостимулюючого гормону. Ці параметри оцінювали в 40 щурів-альбіносів штаму Sprague Dawley, яких поділили на 4 групи: перша група отримувала носій (дистильована вода), друга група отримувала вігабатрин у дозі 200 мг/кг маси тіла, третя група отримувала ламотриджин у дозі 30 мг/кг маси тіла, а четверта група отримувала габапентин

у дозі 100 мг/кг маси тіла. Усі щури-самці цих груп отримували різні ліки протягом повного репродуктивного циклу (60 днів). Через 24 години після прийому останньої дози тварин зважували й піддавали автопсії під ефірним наркозом. Параметри фертильності, яку вимірювали в цьому дослідженні, включали кількість сперматозоїдів і їх рухливість, масу різних репродуктивних органів, популяцію зародкових і міжканинних клітин, рівень тестостерону й фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові, а також оцінку вагітності в щурів самок, запліднених досліджуваними самцями. Результати профілів порівнювались із результатами контрольної групи, а значущість цих результатів вимірювалася за допомогою t-тесту Стьюдента. Спостерігалось значне зниження маси тіла й ваги яєчок, епідидимісу, сім'яних пухирців, вентральної простати й сечовипускальних залоз у щурів, які приймали протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою ($p > 0,001$). Спостерігалось також значне зниження динаміки популяції клітин яєчок, включаючи як зародкові типи клітин, так і інтерстиціальні типи клітин у самців, які приймали протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою. Відзначалося зменшення гістометричних параметрів і динаміки сперми в щурів, які приймали протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою. Спостерігалось значне зниження рівня тестостерону й фолікулостимулюючого гормону ($p < 0,001$) у щурів, які приймали протиепілептичні препарати. Також відбувалося значне зниження частоти вагітності від щурів, які приймали препарати. Результати оцінки біохімічних профілів показали значне зниження рівня глюкози в сироватці крові, холестерину, тригліцеридів і значне підвищення рівня білірубину, рівня глутаматної оксалоацетат- і піруват-трансамінази в щурів, які приймали протиепілептичні препарати. Авторами зроблено висновок, що параметри, які стосуються фертильності й рівнів статевих гормонів і біохімічного профілю, значно порушуються в самців щурів, які приймають протиепілептичні препарати, що свідчить про можливу токсичну дію цих трьох медикаментів на статеві органи, печінку й обмін ліпідів.

У роботі J. Rättyä зі співавт. оцінювали репродуктивну ендокринну функцію в 90 чоловіків, які приймали вальпроєву кислоту ($n = 21$), карбамазепін ($n = 40$) або окскарбазепін ($n = 29$) як монотерапію при епілепсії, і 25 здорових чоловіків із контрольної групи [27]. У 12 чоловіків (57 %), які приймали вальпроєву кислоту, спостерігався підвищений рівень андрогенів у сироватці крові. У пацієнтів, які приймали вальпроєву кислоту, середній рівень андростендіону в сироватці крові був високим, рівень дегідроепіандростерону сульфату в сироватці крові був низьким, а концентрація глобуліну, що зв'язує статевий гормон, була підвищеною. Ендокринні ефекти окскарбазепіну залежали від дози, оскільки рівень гормонів у сироватці крові був нормальним у пацієнтів із низькими дозами окскарбазепіну (< 900 мг/добу), але концентрація тестостерону, гонадотропінів і глобуліну, що зв'язує

статевий гормон, у сироватці крові була підвищеною в пацієнтів, які отримували окскарбазепін у дозі 900 мг і вище. Авторами зроблено висновок, що вальпроєва кислота збільшує концентрацію андрогенів у сироватці крові в чоловіків з епілепсією, а ендокринні ефекти карбамазепіну й окскарбазепіну були різними, оскільки карбамазепін знижував біоактивність андрогенів, тоді як окскарбазепін — ні.

У дослідженні A.G. Herzog із співавт. було здійснено порівняння статевої функції і рівнів репродуктивних гормонів у чоловіків з епілепсією, які приймали різні протиепілептичні препарати, чоловіків з епілепсією, які не приймали протиепілептичних препаратів, і чоловіків із групи контролю [15]. Суб'єктами були 85 чоловіків із фокальною епілепсією (25 — на карбамазепіні, 25 — на фенітоїні, 25 — на ламотриджині, 10 — не лікувалися протягом принаймні 6 місяців і 25 — контрольна група). Показники статевої функції, рівні гормонів (біоактивний тестостерон, естрадіол), співвідношення гормонів (біоактивний тестостерон/біоактивний естрадіол) і ефективність гонад (біоактивний тестостерон/лютеїнізуючий гормон) порівнювались між п'ятьма групами. Показники сексуальної функції, рівень біоактивного тестостерону, співвідношення біоактивного тестостерону/біоактивного естрадіолу та біоактивного тестостерону/лютеїнізуючого гормону були значно вищими в контрольній групі та групі, яка приймала ламотриджин, ніж у групах хворих, які приймали карбамазепін і фенітоїн. Рівень глобуліну, що зв'язує статевий гормон, був значно підвищеним у групах хворих, які приймали карбамазепін і фенітоїн. У 20 % чоловіків з епілепсією показники сексуальної функції були нижчими, ніж у групі контролю, у тому числі в 32 % хворих, які приймали карбамазепін, 24 % хворих, які приймали фенітоїн, 20 % хворих, які не отримували медикаментів, і 4 % хворих, які приймали ламотриджин (χ^2 : $p = 0,08$ для всіх чотирьох груп; χ^2 : $p = 0,02$ для трьох груп протиепілептичних препаратів). Біоактивний тестостерон був знижений у 28,2 %, у тому числі в 48 % хворих на карбамазепіні, 28 % — на фенітоїні, 20 % хворих без протиепілептичних препаратів і 12 % хворих на ламотриджині (χ^2 : $p = 0,02$). Серед чоловіків з епілепсією, які мали низькі показники сексуальної функції, 70,6 % мали рівень біоактивного тестостерону нижче від контрольного порівняно із 17,6 % серед чоловіків із нормальними показниками (χ^2 : $p < 0,0001$). Серед чоловіків з епілепсією, які мали аномально низький рівень біоактивного тестостерону, 50,0 % мали низькі показники сексуальної функції; серед чоловіків із нормальним біоактивним тестостероном 8,2 % мали низькі показники сексуальної функції (χ^2 : $p < 0,0001$). Зниження біоактивного тестостерону з віком було значно більшим серед чоловіків з епілепсією, ніж серед чоловіків контрольної групи, і помітно більшим у групах пацієнтів, які приймали карбамазепін і фенітоїн, ніж у групі ламотриджину та групі хворих, які не отримували лікування. Авторами зроблені висновки про те, що статеві функція, рівень біодоступно-

го тестостерону та ефективність гонад у чоловіків з епілепсією, які приймали ламотриджин, були близькі до показників групи контролю й показників хворих на епілепсію, що не отримували медикаментів, і були значно кращими, ніж у хворих, яких лікували карбамазепіном або фенітоїном.

Метою роботи L.S. Røste із співавт. була оцінка ендокринних порушень у чоловіків з епілепсією порівняно зі здоровими з групи контролю й дослідження наявності специфічного ефекту від прийому вальпроату або карбамазепіну [28]. До дослідження включали чоловіків з епілепсією віком від 20 до 40 років, які приймали або вальпроат натрію ($n = 16$), або карбамазепін ($n = 19$) як монотерапію протягом більше ніж 2 років, і порівнювали їх результати з контрольною групою, подібною за віком. Чоловіки з епілепсією, які приймали вальпроат натрію або карбамазепін, мали значно нижчі значення рівня фолікулостимулюючого гормону й більш високі значення С-пептидів порівняно з групою контролю. Що стосується можливих специфічних ефектів, то пацієнти, які отримували вальпроати, мали значно вищі рівні дегідроепіандростерону й нижчі концентрації фолікулостимулюючого гормону й лютеїнізуючого гормону порівняно з групою контролю, але не було знайдено відмінностей у співвідношенні тестостерону/глобуліну, що зв'язує статевий гормон, або рівнях андростендіону. У чоловіків, які приймали вальпроати, також спостерігалось значно нижче співвідношення вільного карнітину до загального карнітину, що може мати наслідками порушення рухливості сперми, а також більш високі концентрації інсуліну й С-пептидів. У пацієнтів, які приймали карбамазепін, було значно нижче співвідношення тестостерону/глобуліну, що зв'язує статевий гормон, ніж у чоловіків групи контролю. Порівняно з пацієнтами, які приймали карбамазепін, у чоловіків на вальпроатах спостерігалися значно вища концентрація дегідроепіандростерону й нижчий рівень фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, а також нижче відношення вільного карнітину до загального карнітину. Визначена вікова залежність в усіх трьох групах щодо рівня гормонів. Специфічні для медикаментів ендокринні ефекти вальпроату натрію і карбамазепіну також були виявлені. Тривале лікування вальпроатом призводить до значних змін у співвідношенні дегідроепіандростерону, фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, інсуліну, С-пептиду й карнітину. Тривале лікування карбамазепіном призводить до значного зниження співвідношення тестостерону/глобуліну, що зв'язує статевий гормон.

Дослідження S. Hamed із співавт. було спрямоване на оцінку статевого й репродуктивного здоров'я в групі чоловіків із генералізованою епілепсією. Загалом у дослідженні було включено 44 чоловіки із генералізованою епілепсією віком від 18 до 48 років ($29,2 \pm 9,9$ року) і тривалістю захворювання від 2 до 35 років ($11,2 \pm 7,4$ року). Тридцять чотири пацієнти приймали один або декілька протиепілептичних пре-

паратів (вальпроєву кислоту — 8, карбамазепін — 17, комбінацію карбамазепіну й вальпроєвої кислоти — 9, десять хворих не отримували медикаментозного лікування) [29]. Проводились сексологічні й психологічні інтерв'ю разом із вимірюванням рівня загального тестостерону в сироватці крові, рівнів естрадіолу, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону й пролактину. Гіпосексуальність була діагностована в 61,4 % хворих. Еректильна дисфункція і передчасна еякуляція мали місце у 70,4 і 66,7 % відповідно. Такі зміни, як гіпосексуальність, тривалість нападів і їх незадовільний контроль протиепілептичними засобами, були суттєво пов'язані з депресивними симптомами. Порівняно з контрольною групою (здорові особи) всі пацієнти мали підвищений рівень естрадіолу ($p < 0,001$), у 10 хворих рівень фолікулостимулюючого гормону ($n = 4$) і лютеїнізуючого гормону ($n = 6$) перевищував показники групи контролю, у двох хворих спостерігалась гіперпролактинемія. Хоча середнє значення загального тестостерону в пацієнтів залишалось у межах норми, у гіпосексуальних чоловіків воно було значно нижчим порівняно з негіпосексуальними ($p < 0,002$), лише у двох пацієнтів з епілепсією помітно знизився рівень загального тестостерону порівняно з групою контролю. Авторами зроблено висновок, що ризик гіпосексуальності й репродуктивних порушень є високим у пацієнтів із генералізованою епілепсією, незважаючи на використання протиепілептичних препаратів. Ризик виникнення сексуальної дисфункції збільшується внаслідок незадовільного контролю над нападами та супутніх депресивних розладів. Також автори припускають, що підвищений рівень естрадіолу може збільшити ризик розвитку сексуальних дисфункцій шляхом зниження активного тестостерону внаслідок негативного зворотного зв'язку, а зниження активного тестостерону, у свою чергу, може зменшити ефективність протиепілептичних препаратів.

У 2012 році M.R. Najafi із співавт. визначили рівні статевих гормонів у хворих на епілепсію, які отримували різні протиепілептичні засоби [30]. Автори порівнювали рівні тестостерону, естрадіолу, дегідроепіандростерону сульфату, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, андростендіону, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону й ефективності гонад (співвідношення тестостерону/лютеїнізуючого гормону) в чотирьох групах. Хворі, які отримували карбамазепін, вальпроєву кислоту й ламотриджин, мали значно нижчі середні рівні тестостерону, ніж хворі контрольної групи ($p < 0,01$). Утім, пацієнти, які приймали ламотриджин, мали значно вищі середні рівні тестостерону, ніж пацієнти з групи карбамазепіну й вальпроату ($p < 0,01$) і контрольної групи ($p < 0,05$). Між групами не було знайдено значних відмінностей у середньому рівні естрадіолу. Рівень андростендіону в групі вальпроату був вищим, ніж у групі карбамазепіну й ламотриджину та контрольній групі ($p < 0,01$). У чоловіків, які приймали карбамазепін, був значно знижений рівень дегідроепіандростерону сульфату, ніж в інших групах ($p < 0,01$). Співвідношення тес-

тостерону й лютеїнізуючого гормону в контрольній групі було більше, ніж в інших групах ($p < 0,01$). З іншого боку, це значення в групі ламотриджину було вищим, ніж у групах карбамазепіну й вальпроату ($p < 0,01$). У групах карбамазепіну й вальпроату не було значної різниці в співвідношенні тестостерону/лютеїнізуючого гормону. Автори дійшли висновку, що хоча середній рівень репродуктивних гормонів був нижчим у групі ламотриджину порівняно з контрольною групою, серед традиційних протиепілептичних препаратів ламотриджин має найменшу негативну дію на рівні репродуктивних гормонів.

У роботі X. Xiaotian зі співавт. вплив вальпроату натрію і леветирацетаму на репродуктивну ендокринну функцію, статеву функцію і сперматозоїди досліджували в чоловіків із Китаю, хворих на епілепсію [31]. Після лікування вальпроатом натрію ($n = 32$) рівень лютеїнізуючого гормону й фолікулостимулюючого гормону був значно нижчим, ніж у групі контролю ($n = 30$). Співвідношення біоактивного тестостерону й лютеїнізуючого гормону та рівні пролактину були значно підвищені в групі вальпроату натрію. Не було вірогідних відмінностей у рівні цих гормонів між пацієнтами з групи леветирацетаму ($n = 20$) і контрольної групи. Показники морфологічної патології сперми були значно вищими в групі вальпроату натрію, ніж у контрольній групі, але суттєво не відрізнялися між групою леветирацетаму й контрольною групою. Коефіцієнт рухливості сперматозоїдів був значно нижчим у групі вальпроату натрію, ніж у контрольних групах, а також у групі леветирацетаму. Пацієнти групи вальпроату натрію і леветирацетаму мали нижчі показники за питаннями 1, 2 і 3 спрощеної анкети Міжнародного індексу еректильної функції, ніж пацієнти групи контролю, але не мали суттєвої відмінності в питаннях 4 або 5. Загальні показники за індексом еректильної функції були значно нижчими в групах вальпроату натрію і леветирацетаму. Автори зробили висновок, що лікування вальпроатом натрію різною мірою негативно впливає на репродуктивну ендокринну функцію, параметри сперми й статеву функцію.

У роботі S. Zhao із співавт. був проведений метаналіз впливу вальпроєвої кислоти на фертильність у чоловіків [32]. Пошук літератури проводився за допомогою електронних баз даних до грудня 2017 року. Рівні репродуктивних факторів, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату й андростендіону в пацієнтів чоловічої статі з епілепсією, яких лікували вальпроатами, порівнювали з показниками здорових осіб групи контролю за допомогою стандартизованої середньої різниці з 95% довірчими інтервалами. Авторами ідентифіковано шість публікацій із загальною кількістю 316 пацієнтів. Було виявлено, що рівні фолікулостимулюючого гормону ($p = 0,039$) і тестостерону ($p = 0,038$) у групі хворих, яких лікували вальпроатами, були значно знижені порівняно з контрольною

групою. Спостерігалось зростання рівнів глобуліну, що зв'язує статевий гормон ($p = 0,197$), дегідроепіандростерону сульфату ($p = 0,126$) й андростендіону ($p = 0,086$), а зниження лютеїнізуючого гормону ($p = 0,075$) у пацієнтів з епілепсією не досягло статистичної значущості ($p > 0,05$). Авторами зроблено висновок, що вальпроєва кислота може призвести до значного зниження рівня фолікулостимулюючого гормону й тестостерону та певною мірою може змінити концентрацію лютеїнізуючого гормону, дегідроепіандростерону сульфату, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, та андростендіону, що може сприяти репродуктивній дисфункції в пацієнтів чоловічої статі при епілепсії. Автори також зауважують, що клінічним неврологам бажано бути обережними при призначенні вальпроєвої кислоти в репродуктивному віці пацієнтам чоловічої статі з епілепсією.

У дослідженні М. Seylan із співавт. оцінювались результати монотерапії леветирацетамом 26 чоловіків із нещодавно діагностованою епілепсією [33]. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від того, які напади вони мали — парціальні або генералізовані. Оцінювались результати аналізів сперми до і після лікування та рівні статевих гормонів у сироватці крові (фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, тестостерону, естрадіолу, пролактину). Також реєструвались максимальна доза, добова доза й тривалість лікування для кожної людини. Порівнювались результати до і після лікування та вивчалась кореляція між параметрами сперми й рівнем статевих гормонів та тривалістю лікування і дозою. Було виявлено, що рівні статевих гормонів до та після лікування суттєво не відрізнялися. Загальна кількість сперми, відсоток нормальної морфології і функціональної кількості сперми, що були оцінені після лікування, виявились значно нижчими для обох груп порівняно зі значеннями до лікування ($p < 0,05$). Була помірна кореляція між добовою дозою і зменшенням функціональної кількості сперми ($r = 0,41$; $p = 0,034$). Авторами зроблено висновок, що лікування леветирацетамом у вперше діагностованих хворих на епілепсію погіршує параметри сперми без зміни рівня статевих гормонів у перші кілька місяців лікування, і ці результати потребують подальшого вивчення, а також можуть впливати на вибір протиепілептичного препарату в чоловіків з епілепсією.

Вивчався також вплив на фертильність у чоловіків окскарбазепіну, відносно нового протиепілептичного препарату, кетопохідного карбамазепіну, подібного за структурою до карбамазепіну [34]. У той же час окскарбазепін має відмінний від карбамазепіну метаболізм: замість окислення велика частка підлягає відновленню і, можливо, не індукує оксидативну ферментативну систему CYP [35]. У ранніх роботах було продемонстровано, що заміна карбамазепіну на окскарбазепін приводить до нормалізації ендокринного й метаболічного функціонування [36]. У той же час відомо, що у високих дозах окскарбазепін також може індукувати ферменти CYP [37]. У роботі D. Wu із співавт. досліджували вплив антиепілептичних

препаратів (окскарбазепіну, леветирацетаму й ламотриджину) на якість сперми, статеві функції і статеві гормони в дорослих чоловіків з епілепсією [38]. Індивідуальне лікування було призначено випадковим чином для 38 нещодавно діагностованих дорослих пацієнтів — чоловіків з епілепсією. Якість сперми й статеві гормони вимірювали до лікування та через 6 місяців після прийому ліків. Анкетування проводилось за допомогою Міжнародного індексу еректильної функції — 5 і діагностичного інструменту — шкали самооцінки передчасної еякуляції для оцінки статевої функції з подальшим порівнянням зі здоровими добровольцями, а також між самими пацієнтами до і після лікування. Загальна кількість сперми, швидкість руху вперед, виживаність і кількість сперми в групі з епілепсією були нижчими, ніж у здорових осіб із групи контролю ($P < 0,05$). Швидкість руху вперед і виживаність сперми після лікування окскарбазепіном були значно вищими, ніж до лікування ($P < 0,05$). Усі параметри сперми після прийому леветирацетаму й ламотриджину показали можливу тенденцію до покращання, але без суттєвої статистичної різниці. Не було виявлено суттєвої різниці в сексуальній функції між пацієнтами з епілепсією і контрольною групою, а також до та після лікування трьома різними протиепілептичними препаратами. Не було знайдено вірогідної різниці в рівнях статевих гормонів у групі хворих на епілепсію до лікування порівняно зі здоровими з групи контролю або при порівнянні результатів до та після лікування трьома різними протиепілептичними препаратами. Рівень фертильності в пацієнтів з епілепсією був значно нижчим, ніж у здорових осіб із групи контролю ($P < 0,05$). Авторами зроблено висновок, що якість сперми в чоловіків з епілепсією знижується ще до початку лікування. Протиепілептичні препарати (окскарбазепін, леветирацетам і ламотриджин) не мають істотного впливу на статевою функцію і статеві гормони, а окскарбазепін може покращити такі показники сперми, як швидкість руху вперед і виживаність.

У дослідженні Осек зі співавт. оцінювався вплив монотерапії карбамазепіном і вальпроатом натрію на статевою функцію, статеві гормони й показники сперми в пацієнтів чоловічої статі з епілепсією [39]. Загалом 59 пацієнтів — чоловіків з епілепсією, з яких 30 були на монотерапії вальпроатом натрію, а 29 — на монотерапії карбамазепіном, були включені в дослідження. Була створена також контрольна група з 30 здорових чоловіків. У досліджуваних вивчали рівні лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, пролактину, вільного тестостерону, естрадіолу, глобуліну, що зв'язує статевий гормон, і співвідношення біоактивного тестостерону/біоактивного естрадіолу, біоактивного тестостерону/лютеїнізуючого гормону. В усіх групах проводився аналіз сперми й тест на еректильну дисфункцію. У результаті дослідження було виявлено, що рівні естрадіолу й дегідроепіандростерону сульфату були вищими в групах вальпроату й карбамазепіну порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ і

$p = 0,014$ відповідно). Зниження рівня вільного тестостерону в групі вальпроату було статистично значущим ($p = 0,038$). Не було виявлено жодної суттєвої різниці в рівнях лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону й глобуліну, що зв'язує статевий гормон ($p > 0,05$). Співвідношення біоактивного тестостерону/біоактивного естрадіолу були низькими як у групі вальпроату, так і в групі карбамазепіну ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно), тоді як співвідношення біоактивного тестостерону/лютеїнізуючого гормону було низьким лише в групі карбамазепіну ($p = 0,033$). При аналізі сперми обсяг і кількість нормальних сперматозоїдів виявились значно нижчими в пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Не було відмінностей між групами у показниках аномальної морфології сперми. Було виявлено, що показники еректильної дисфункції були значно нижчі в групах вальпроату й карбамазепіну ($p < 0,001$). Авторами зроблено висновок, що терапія вальпроатом або карбамазепіном може призвести до порушення регуляції статевих гор-

монів, сексуальної дисфункції і змін сперми в пацієнтів чоловічої статі з епілепсією і що це необхідно враховувати при підборі протиепілептичних препаратів у молодих чоловіків.

У дослідженні Mohamed із співавт. оцінювався вплив монотерапії вальпроатом порівняно з леветирацетамом на репродуктивні функції в нещодавно виявлених чоловіків, хворих на епілепсію [40]. Це порівняльне дослідження включало 50 хворих із нещодавно діагностованою епілепсією. Усі пацієнти підлягали загальному й неврологічному обстеженню, доплерографічній ультрасонографії яєчка, аналізу рівня статевих гормонів у сироватці крові до та після лікування й аналізу сперми. Контрольний пункт повторної оцінки після лікування визначали, якщо минуло 8 тижнів після останнього нападу. Дослідження включало дві групи: I група — 25 пацієнтів, які приймали вальпроати; II група — 25 пацієнтів, які приймали леветирацетам. Не було виявлено статистично значущої різниці між групами щодо їх базових характеристик. У групі I на контрольній точці після

Таблиця 1. Порівняльна оцінка впливу протиепілептичних препаратів на рівні статевих гормонів і фертильність у чоловіків

Автори дослідження	Рік публікації результатів дослідження	Препарати, що оцінювались, і кількість хворих	Препарат із найменшим негативним впливом на рівні статевих гормонів і фертильність у чоловіків
Rättyä J., Turkka J., Pakarinen A.J. et al.	2001	Вальпроєва кислота (n = 21), карбамазепін (n = 40), окскарбазепін (n = 29)	Окскарбазепін
Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L. et al.	2005	Карбамазепін (n = 25), фенітоїн (n = 25), ламотриджин (n = 25)	Ламотриджин
Røste L.S., Taubøll E., Mørkrid L. et al.	2005	Вальпроат натрію (n = 16), карбамазепін (n = 19)	Не виявлено суттєвої різниці між препаратами
Hamed S., Mohamed K., El-Taher A. et al.	2006	Вальпроєва кислота (n = 8), карбамазепін (n = 17), комбінація карбамазепіну й вальпроєвої кислоти (n = 9)	Не виявлено суттєвої різниці між препаратами
Najafi M.R., Ansari B., Zare M., Fatehi F., Sonbolestan A.	2012	Карбамазепін (n = 18), вальпроєва кислота (n = 15), ламотриджин (n = 17)	Ламотриджин
Xiaotian X., Hengzhong Z., Yao X., Zhipan Z., Daoliang X., Yumei W.	2013	Вальпроат натрію (n = 32), леветирацетам (n = 20)	Леветирацетам
Wu D., Chen L., Ji F. et al.	2018	Окскарбазепін (n = 16), леветирацетам (n = 11), ламотриджин (n = 11)	Окскарбазепін
Ocek L., Tarhan H., Uludağ F.İ. et al.	2018	Вальпроат натрію (n = 30), карбамазепін (n = 29)	Не виявлено суттєвої різниці між препаратами
Mohamed Wafaa S., Nageeb Rania S., Hashim Noha A., Omran Alaa A.	2019	Вальпроати (n = 25), леветирацетам (n = 25)	Леветирацетам
Mazdeh M., Heidari M., Taheri M., Ghafouri-Fard S.	2020	Вальпроат натрію (n = 23), карбамазепін (n = 23), леветирацетам (n = 23)	Леветирацетам

лікування було виявлено значне зниження лютеїнізуючого й фолікулостимулюючого гормону та значне підвищення рівня сироваткового пролактину. У параметрах сперми спостерігалось значне зниження всіх вимірюваних елементів. У II групі рівень статевого гормону в сироватці крові суттєво не змінився після лікування, але показники аналізу сперми були значно зменшені за всіма параметрами. При порівнянні між цими двома групами спостерігалось значне зниження концентрації сперми серед хворих II групи зі значним зниженням нормальної морфології сперми серед хворих I групи. Авторами зроблено висновок, що і вальпроати, і леветирацетам мають несприятливий вплив на сперму чоловіків, хворих на епілепсію, а вальпроати ще й несприятливо впливають на рівні статевих гормонів.

Результати дослідження R.S. Calabrò із співавторів щодо впливу окскарбазепіну на фертильність чоловіків є суперечливими, оскільки базуються на недостатній кількості спостережень [41].

Метою квазіекспериментального дослідження M. Mazdeh зі співавторів була оцінка впливу протиепілептичних препаратів на гормональну й сексуальну функцію в чоловіків з епілепсією [42]. У дослідженні були включені пацієнти з епілепсією віком від 18 до 50 років, які дали згоду на участь у ньому, були одруженими й сексуально активними. Метод послідовного відбору проб застосовувався для відбору учасників дослідження. Відповідний розмір вибірки для дослідження був розрахований за допомогою програмного забезпечення STATA. Дослідження було проведено на 69 суб'єктах чоловічої статі з діагнозом генералізованої або вогнищевої епілепсії і 23 здорових чоловіках. Суб'єкти контрольної групи відповідали за віком пацієнтам з епілепсією. Пацієнти з епілепсією були поділені на три групи по 23 особи у кожній, які отримували монотерапію вальпроатом натрію, карбамазепіном і леветирацетамом відповідно. Критеріями включення були наявність ендокринних порушень, таких як цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози або гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, депресивного розладу або іншого психічного розладу, анатомічних дефектів яєчок, включно з варикоцеле або кістою сперматоцеле, зловживання алкоголем, історія гормональної терапії і будь-яке інше системне порушення. Рівень лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, вільного тестостерону й глобуліну, що зв'язує статевий гормон, оцінювали в усіх учасників дослідження на початковому етапі й через 6 місяців. Статеву функцію оцінювали за Міжнародним індексом еректильної функції. На початку дослідження статеві функції та статеві гормони були майже однаковими в контрольній групі й у групах з епілепсією ($p > 0,05$). Через 6 місяців показники значно знижувались у хворих на епілепсію порівняно з контрольною групою. Гірші показники статевої функції спостерігалися в пацієнтів, які отримували вальпроат натрію, тоді як прийом леветирацетаму мав найменші негативні наслідки. Усі критерії сексуальної

функції, крім сексуального потягу, були нижчими в пацієнтів, які отримували вальпроат натрію, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Порівняння середніх значень показало значну різницю між вальпроатом натрію і леветирацетамом у всіх оцінюваних доменах. Авторами зроблено висновок, що леветирацетам є препаратом вибору для сексуально активних пацієнтів порівняно з іншими звичайними протисудомними препаратами.

Порівняльна оцінка впливу протиепілептичних препаратів на рівні статевих гормонів і фертильність чоловіків наведена в табл. 1.

Підсумовуючи факти, наведені вище, можна стверджувати, що існує відносна недостатність інформації щодо впливу протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків, що обумовлює необхідність проведення в майбутньому досліджень, спрямованих на вивчення впливу цих препаратів саме на фертильність чоловіків, а не тільки жінок. При призначенні протиепілептичних засобів, у свою чергу, необхідно враховувати їх вплив на фертильність у чоловіків, надаючи перевагу препаратам з найменшим негативним впливом, на зразок леветирацетаму, ламотриджину й окскарбазепіну.

Висновки

1. З антиепілептичних препаратів, що широко використовуються в наш час, найбільш вивчений вплив на фертильність у чоловіків має вальпроєва кислота, що діє негативно на статеві функції і зазвичай не рекомендується більшістю дослідників для призначення чоловікам репродуктивного віку, а також підліткам.

2. Існує потреба в узагальненні вже існуючих даних і подальших масштабних мультицентрових дослідженнях, спрямованих на вивчення впливу низки протиепілептичних препаратів на фертильність у чоловіків.

3. При призначенні протиепілептичних засобів пацієнтам чоловічої статі з епілепсією необхідно враховувати їх ефект на фертильність, надаючи перевагу препаратам з найменшим негативним впливом на гормональний фон і статеві функції.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Engel J.J., Pedley T.A. *Introduction: What is epilepsy?* Engel J.J., Pedley T.A. (eds) *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1997. P. 1-10.
2. Hauser W.A. *Incidence and prevalence*. Engel J.J., Pedley T.A. (eds) *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. P. 47-58.
3. Baker G., Jacoby A., Buck D., Stalgis C., Monnet D. *Quality of life of people with epilepsy: a European study*. *Epilepsia*. 1997. 38. 353-62.
4. Wilde M., Haslam C. *Living with epilepsy: a qualitative study investigating the experiences of young people attending outpatients clinics in Leicester*. *Seizure*. 1996. 5. 63-72.
5. Bishop M., Allen C. *The impact of epilepsy on quality of life: a qualitative analysis*. *Epilepsy Behav.* 2003. 4. 226-33.

6. Morrell M., Montouris G. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin. J. Med.* 2004. 71 (Suppl. 2). S19-24.
7. Artama M., Isojärvi J.I., Raitanen J., Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am. J. Epidemiol.* 2004. 159(11). 1057-1063.
8. Schupf N., Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia.* 1996. 37. 833-840.
9. Jalava M., Sillanpää M., Camfield C., Camfield P. Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia.* 1997. 38(6). 708-715.
10. Herzog A., Seibel M., Schomer D., Vaitukaitis J., Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch. Neurol.* 1986. 43. 347-50.
11. Murialdo G., Galimberti C., Fonzi S. et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia.* 1995. 36. 360-5.
12. Morrell M. Sexuality in epilepsy. Engel J., Pedley T.A., editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1997. P. 2021-6.
13. Pritchard P. Hyposexuality: a complication of complex partial epilepsy. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1980. 105. 193-195.
14. Blumer D., Walker A. Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.* 1967. 16. 37-43.
15. Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L., Pennell P.B., Bromfield E.B., Dworetzky B.A. et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy. *Neurology.* 2005. 65. 1016-20.
16. Herzog A.G. Reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: effects on reproductive function and neuronal excitability. *Ann. Neurol.* 2002. 51. 539-42.
17. Herzog A.G., Drislane F.W., Schomer D.L., Pennell P.B., Bromfield E.B., Kelly K.M. et al. Differential antiepileptic drug effects on sexual function and reproductive hormones: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004. 45. 764-8.
18. Taneja N., Kucheria K., Jain S., Maheshwari M.C. Effect of phenytoin on semen. *Epilepsia.* 1994. 35. 136-40.
19. Stoffel-Wagner B., Bauer J., Flugel D., Brennemann W., Klingmuller D., Elger C.E. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia.* 1998. 39. 1164-73.
20. Christiansen P., Deigaard J., Lund M. Potens, fertilitet of konshormonudskillelse hos yngre manglige epilepsilidende. *Ugeskrift For Laeger.* 1975. 137. 2402-5.
21. Fenwick P.B., Mercer S., Grant R., Wheeler M., Nanjee N., Toone B. et al. Nocturnal penile tumescence and serum testosterone levels. *Arch. Sex. Behav.* 1986. 15. 13-21.
22. MacPhee J.A., Larkin J.G., Butler E., Graham H.B., Brodie M.J. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia.* 1988. 29. 468-75.
23. Montouris G., Morris G. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2005. 7. S7-S14.
24. Herzog A. Disorders of reproduction and fertility. Engel J. Jr, Pedley T.A., eds. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 2007. 2053-2059.
25. Isojärvi J., Pakarinen A., Ylipalosaari P. et al. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch. Neurol.* 1990. 47. 670-6.
26. Daoud A.S., Bataineh H., Otoom S., Abdul-Zahra E. The effect of Vigabatrin, Lamotrigine and Gabapentin on the fertility, weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2004. 25(3). 178-183.
27. Rättyä J., Turkka J., Pakarinen A.J. et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology.* 2001. 56(1). 31-36.
28. Røste L.S., Taubøll E., Mørkrid L. et al. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur. J. Neurol.* 2005. 12(2). 118-124.
29. Hamed S., Mohamed K., El-Taher A. et al. The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation. *Int. J. Impot. Res.* 2006. 18. 287-295.
30. Najafi M.R., Ansari B., Zare M., Fatehi F., Sonbolstan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J. Neurol.* 2012. 11(2). 37-41.
31. Xiaotian X., Hengzhong Z., Yao X., Zhipan Z., Daoliang X., Yumei W. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. *J. Clin. Neurosci.* 2013. 20(11). 1492-1497.
32. Zhao S., Wang X., Wang Y. et al. Effects of valproate on reproductive endocrine function in male patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2018. 85. 120-128.
33. Ceylan M., Yalcin A., Bayraktutan O.F., Karabulut I., Sonkaya A.R. Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy. *Seizure.* 2016. 41. 70-74.
34. Grant S., Faulds D. Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs.* 1992 Jun. 43(6). 873-88.
35. Larkin J., Thompson G., Scobie G., Drennan J., Brodie M. Lack of major effects on mouse brain adenosine A1 receptors of oral carbamazepine and calcium antagonists. *Epilepsia.* 1991 Sep-Oct. 32(5). 729-34.
36. Isojärvi J., Pakarinen A., Rautio A., Pelkonen O., Myllylä V. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia.* 1994 Nov-Dec. 35(6). 1217-20.
37. Patsalos P., Zakrzewska J., Elyas A. Dose dependent enzyme induction by oxcarbazepine? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. 39(2). 187-8.
38. Wu D., Chen L., Ji F. et al. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2018. 59. 1344-50.
39. Ocek L., Tarhan H., Uludağ F.I. et al. Evaluation of sex hormones and sperm parameters in male epileptic patients. *Acta Neurol. Scand.* 2018. 137. 409-416.
40. Mohamed Wafaa S., Nageeb Rania S., Hashim Noha A., Omran Alaa A. Effect of valproate versus levetiracetam monotherapy on reproductive functions in newly diagnosed epileptic males. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry & Neurosurgery.* Jun 2019. Vol. 55. Issue 40. P. 1-6.
41. Calabrò R.S., Ferlazzo E., Bramanti P. Oxcarbazepine-related male infertility. *Epilepsy Behav.* 2010. 19(4). 665.
42. Mazdeh M., Heidari M., Taheri M., Ghafouri-Fard S. Anticonvulsant drugs effects on sex hormone levels and sexual function in men with epilepsy. *Future Neurology.* 2020. 15. 2.

UA-LEVI-PUB-092020-055

Отримано/Received 02.02.2020

Рецензовано/Revised 12.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2020 ■

Герцев В.Н., Горанский Ю.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Влияние противозепилептических препаратов на фертильность у мужчин

Резюме. Для изучения мирового опыта влияния противозепилептических препаратов на половые функции и фертильность у мужчин и отбора медикаментов с наименьшим отрицательным влиянием на эти функции проведен поиск статей и резюме в базах данных ресурсов MedLine, The Cochrane Library, Scopus, Google scholar с использованием таких ключевых слов, как fertility, male fertility, men fertility, antiepileptic drugs, epilepsy, sex hormones, sperm parameters, sexual and reproductive health, sexual function. В результате анализа полученных данных установлено, что существует относительная недостаточность информации о влиянии противозепилептических препаратов

на фертильность у мужчин, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение влияния этих препаратов именно на фертильность мужчин, а не только женщин. При назначении противозепилептических средств, в свою очередь, желательно отдавать предпочтение препаратам с минимальным негативным воздействием на половые функции и фертильность, таким как леветирацетам, ламотриджин или окскарбазепин.

Ключевые слова: эпилепсия; противозепилептические препараты; фертильность; мужчины; параметры спермы; половые гормоны; обзор

V.N. Hertsev, Yu.I. Goranskyi

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Effect of anticonvulsant drugs on men fertility

Abstract. To study the world experience on the influence of antiepileptic drugs on sexual function and fertility in men and to find the drugs with the least negative impact on these functions, the search for the articles and abstracts in the MedLine, The Cochrane Library, Scopus, Google scholar databases was performed with such keywords as fertility, male fertility, men fertility, antiepileptic drugs, epilepsy, sex hormones, sperm parameters, sexual and reproductive health, sexual function. The analysis of the obtained data revealed that there is a relative

lack of information on the effect of antiepileptic drugs on fertility in men, which necessitates further researches to study the influence of these drugs on the fertility of men, not just women. When prescribing antiepileptic drugs, in turn, it is desirable to give preference to drugs with the least negative impact on sexual function and fertility, such as levetiracetam, lamotrigine and oxcarbazepine.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; fertility; men; sperm parameters; sex hormones; review

УДК 616.832-004.2-055.76

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215143>Кубарев О.В.¹, Бочерова Т.І.¹, Євтушенко С.К.²¹Одеська міська дитяча лікарня № 3, м. Одеса, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Розсіяний склероз у близнюків

Резюме. У 3–10 % пацієнтів РС дебютує саме у віці 16 років та у менше ніж 1 % пацієнтів — у віці до 10 років. У сучасній вітчизняній літературі немає публікацій, що б описували випадки РС у дітей-близнюків, проте встановлено, що конкордантність монозиготних близнюків за РС становить усього лише 30 %. Нами було проведено лікування та спостереження за дизиготною парою близнюків, що мали дебют розсіяного склерозу. Було встановлено, що в пацієнта, який мав більш яскраві прояви розсіяного склерозу, відзначено більш високий рівень гомоцистеїну порівняно з його братом-близнюком, у якого на МРТ нечисленні вогнищеві зміни. На нашу думку, є доцільним обстеження обох дітей із пари близнюків щодо діагностики розсіяного склерозу, навіть коли один із пацієнтів має прояви захворювання, а в іншого немає симптомів.

Ключові слова: розсіяний склероз; діти; близнюки

Вступ

Сучасна медицина визначає розсіяний склероз (РС) як хронічне запальне аутоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що найчастіше діагностується у молоді, проте також може вражати дітей. Розсіяний склероз у педіатричній практиці зазвичай визначається як РС, що мав дебют у віці до 16 років (іноді до 18 років). У 3–10 % пацієнтів РС дебютує саме у віці 16 років та у менше ніж 1 % пацієнтів — у віці до 10 років [1, 7]. У дітей перебіг захворювання відрізняється від перебігу у дорослих пацієнтів. Діти менше схильні до розвитку первинно- або вторинно-прогресуючого РС. У дітей з РС у 98 % випадків спостерігається рецидивуюче-ремітуючий перебіг захворювання, тоді як у дорослих пацієнтів такий РС зустрічається у 84 % випадків [2, 3, 7].

У сучасній вітчизняній літературі немає публікацій, що б описували випадки РС у дітей-близнюків, проте встановлено, що конкордантність монозиготних близнюків за РС становить усього лише 30 % (менше, ніж у випадках шизофренії), тоді як для дизиготних близнюків ця частка ще нижча [4].

Щодо міжнародних публікацій, то їх небагато, а вік пацієнтів у таких спостереженнях — 10–15 років. Так, у

2003 році були опубліковані дані дослідження, що тривало 20 років у Канаді та включало 354 пари близнюків. Ученими було встановлено, що з усіх пацієнтів у 25,4 % пар монозиготних близнюків та у 5,4 % пар дизиготних близнюків були діагностовані випадки РС. Поруч із цим було встановлено, що більшість із цих пацієнтів були жіночої статі, а саме 22 пари із 24 [5].

Зважаючи на недостатню кількість публікацій у вітчизняній та зарубіжній літературі, нам видається доцільним поділитися випадком діагностування РС у дизиготних близнюків у м. Одесі.

Пацієнт М., 13 років, уперше госпіталізований до відділення інтенсивної терапії міської дитячої лікарні № 3 м. Одеси 01.07.19 року зі скаргами на повторне блювання з 29.06.19, яке тривало і 30.06, і 01.07.19 — до 4 разів на день, запаморочення, легкий головний біль. 01.07.19 додалися скарги щодо болю при погляді на світло. Після проведеної терапії у стаціонарі при огляді 02.07.19 є позитивна динаміка, а саме: загальна слабкість та головний біль не турбували. Отже, після стабілізації стану пацієнт переведений до відділення неврології. У неврологічному відділенні при огляді не було виявлено патології з боку нервової системи, тому 02.07.19 у задовільному стані виписаний додому з діа-

гнозом: синдром вегетативної дисфункції. При виписці були надані рекомендації та запропоновано проведення МРТ у плановому порядку у зв'язку зі скаргами щодо періодичного головного болю, запаморочення, погіршення зору (більше на ліве око), болісність при рухах очима, ці скарги посилювались протягом останнього тижня.

При зборі анамнезу дитинства було встановлено, що дитина від IV вагітності (токсикоз, загроза переривання, істміко-цервікальна недостатність, шов на шийці матки, набряки, артеріальна гіпертензія), прееклампсія, пологи термінові шляхом кесаревого розтину, перший із двійні, вага 2480 г. Ранній розвиток без особливостей. У дитячому віці — часті бронхіти, коморбідна патологія — бронхіальна астма.

Пацієнт надійшов через кілька днів із наростаючою неврологічною симптоматикою, а саме: інсталяційний горизонтальний ністагм, рефлексії сухожилкові; періостальні рефлексії; шкірні: червоні високі, з розширенням рефлекторних зон. Стопні та кистьові патологічні рефлексії не викликаються. Координація і чутливість не порушені. Напружені та болючі при пальпації м'язи ший.

При проведенні МРТ-діагностики 04.07.19 ми мали таку картину (рис. 1–3): багатоголишеве ураження супратенторіальних утворень, найбільш відповідне демієлінізуючому захворюванню у фазі активації.

Згідно зі скаргами та МРТ-дослідженням було встановлено діагноз: гострий розсіяний енцефаліт, виражений вестибулопатичний синдром, гострий період, стадія стабілізації початкової ремісії. Хронічний поверхневий гастрит, стадія загострення. Дисфункція жовчного міхура.

Отримав лікування згідно з протоколом лікування педіатричного розсіяного склерозу: пульс-терапія солю-медролом 1000 мг/добу, № 3).

Під час лікування та спостереження 23.07.19 була отримана така динаміка. Зорові викликані потенціали на повертальний патерн: виявлені ознаки, характерні для помірного демієлінізуючого ураження зорових шляхів, більше зліва. Переконливих ознак аксонального ураження зорових нервів, хіазми, постхіазмальных зорових шляхів не виявлено. Дані лабораторного дослідження наведені в табл. 1.

Пацієнта було виписано з рекомендаціями: обстеження у динаміці через 3–6 міс.

Цей випадок не був би винятковим та ми б не ділилися ним з вами, наші шановні колеги, якби мати пацієнта не наполягла на проведенні МРТ-діагностики брату-близнюку хлопця М., який на момент госпіталізації брата не мав жодних скарг. При проведенні діагностики від 08.07.19 року нашому другому пацієнту В. ми отримали такі результати (рис. 4, 5): МРТ-картина нечисленних вогнищевих змін переважно супратенторіальних структур (резидуальні зміни, наслідки гострої демієлінізації?), що потребує подальшого спостереження з контрастуванням, елементи сфеноїдиту.

З доповнень до анамнезу: пацієнт В., 13 років, другий із двійні, народився вагою 2800 г. У дитячому віці —

часті бронхіти, коморбідне захворювання — бронхіальна астма.

У подальшому на лікуванні вже паралельно знаходились два пацієнти, яким проводились аналогічні дослідження. Для зручності сприйняття поданого нами матеріалу результати досліджень ми наведемо у вигляді таблиць. Отже, у табл. 1 подано результати досліджень показників, що є патогномонічними для пацієнтів із РС.

Із табл. 1 видно, що у нашого першого пацієнта, який має клінічно більш виражену картину РС, виявлено більш високий рівень гомоцистеїну порівняно з його братом-близнюком, який має на МРТ-картині нечисленні вогнищеві зміни.

Обох хлопчиків було проконсультовано д.м.н., проф. С.К. Євтушенком, під час візиту було підтверджено діагноз. Хлопчик М.: підгострий демієлінізуючий вірус-асоційований розсіяний енцефаломієліт (синдром SD) з атаксією, окулоцефалгічний синдром. Хлопчик В.: підгострий демієлінізуючий вірус-асоційований розсіяний енцефаломієліт (синдром SD).

Разом із консультацією було проведено додаткове дослідження, результати якого наведені у табл. 2.

Із табл. 2 видно, що обидва пацієнти не мали змін у низці показників, за якими була проведена лабораторна діагностика.

При повторній госпіталізації 02.10.19 хлопці мали скарги, які відображено у табл. 3.

Із табл. 3 видно, що скарги пацієнтів відповідають тяжкості перебігу захворювання, тобто у пацієнта М. скарги більш значні та мають більш стійкий характер порівняно з його братом-близнюком.

При неврологічному огляді ми мали аналогічні результати (табл. 4).

При повторній госпіталізації було проведено МРТ-дослідження для відстеження динаміки захворювання (табл. 5).

Із табл. 5 видно, що в пацієнта М., який мав більш яскраві прояви захворювання, відзначалася позитивна динаміка на фоні призначеного лікування.

Отже, зважаючи на проведені діагностику та лікування, наші пацієнти отримали такі діагнози:

1) пацієнт М.: розсіяний склероз у стадії ремісії, порушення вібраційної чутливості, вестибулоатактичний синдром. 1,5 бала за EDSS, 1,5 бала за Куртцке;

2) пацієнт В.: розсіяний склероз у стадії ремісії. 1,0 бала за EDSS, 1,0 бала за Куртцке; лікування не отримував.

Таким чином, спираючись на все вищезазначене, ми б хотіли звернути вашу увагу, наші шановні колеги, на цей випадок. Цей випадок є винятковим, тому що розсіяний склероз було діагностовано у хлопчиків — дизиготних близнюків. У пацієнта М. були скарги та характерна для РС клінічна картина, тоді як пацієнт В. на момент огляду не мав жодних проявів захворювання. Також хотіли б звернути вашу увагу на те, що діагноз пацієнту В. був встановлений після обстеження, на якому наполягла мати хлопців, тому не будемо нехтувати бажанням батьків щодо дообстежень, тим самим підвищуючи комплаєнс між лікарями та пацієнтами.

Таблиця 1. Рівень деяких маркерів розсіяного склерозу у пацієнтів

Показник	Пацієнт М.	Пацієнт В.
Фолати	456	591
Гомоцистеїн	40,9	21,8
Фолатний цикл, V_{12} -залежна метіонін-синтаза	Мутація виявлена	Мутація виявлена

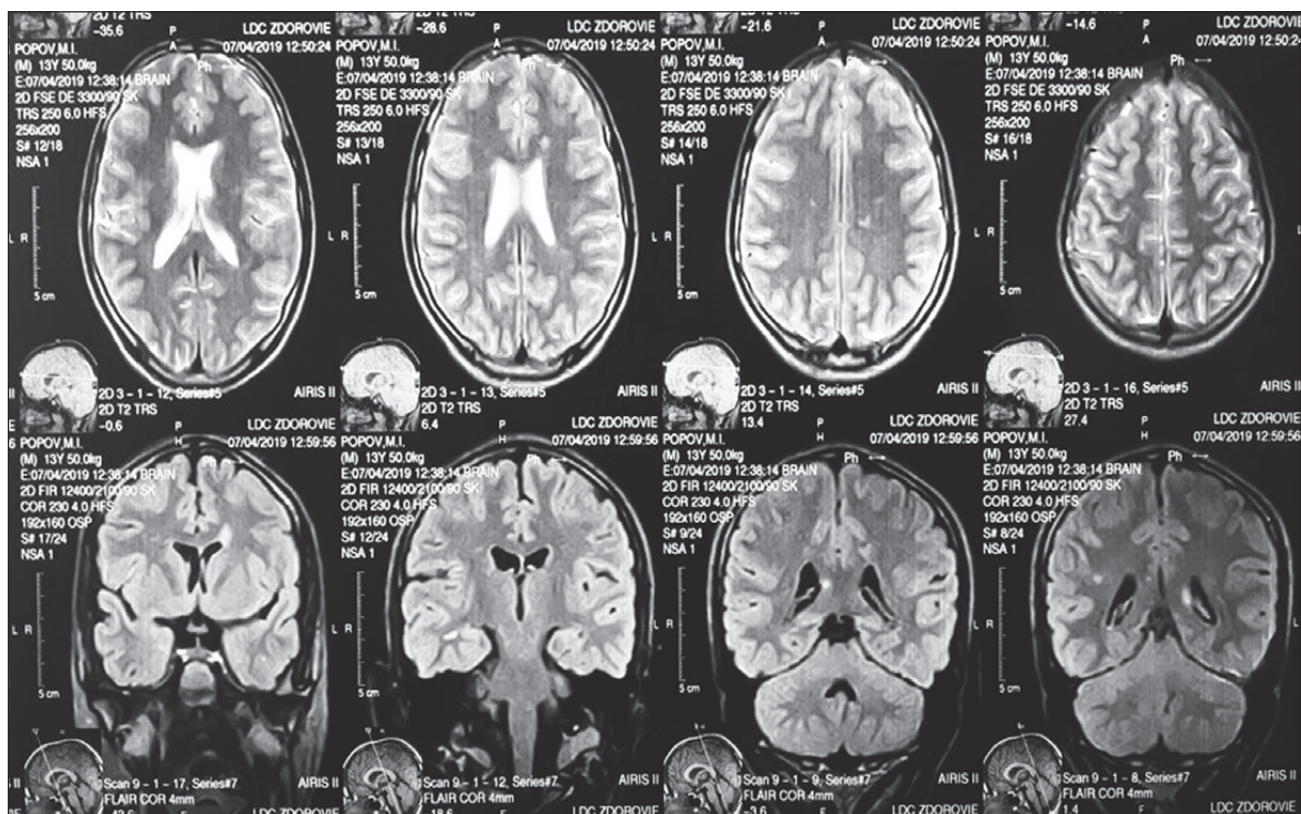


Рисунок 1

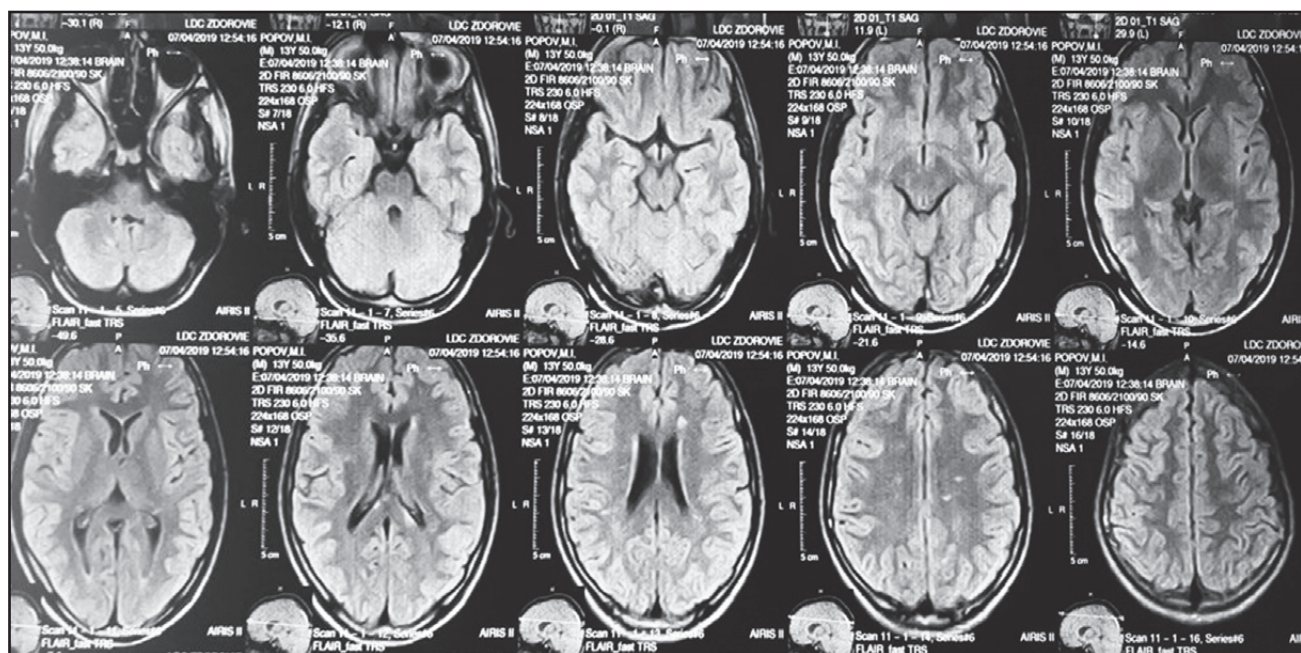


Рисунок 2

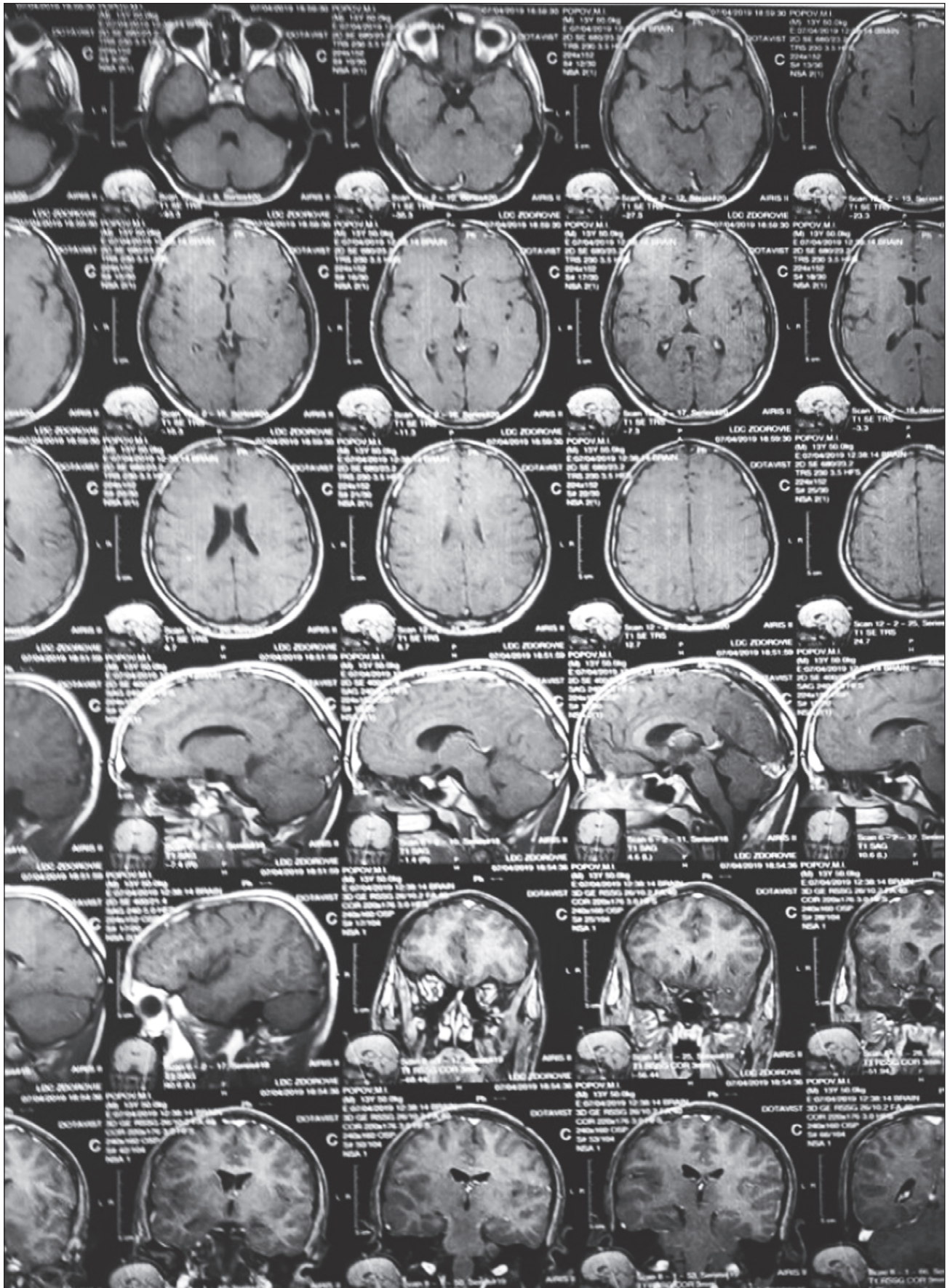


Рисунок 3

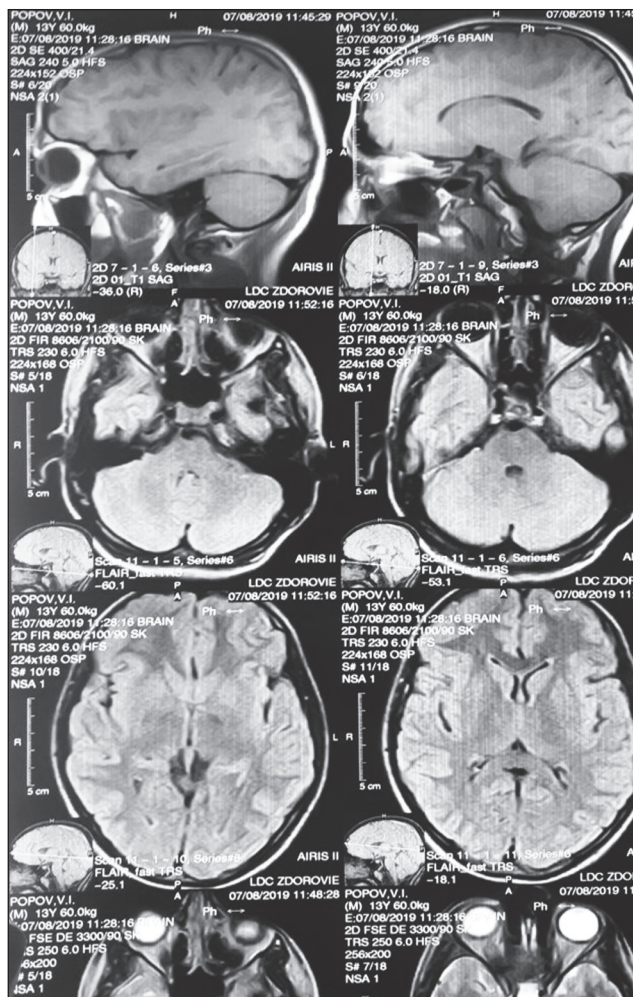


Рисунок 4

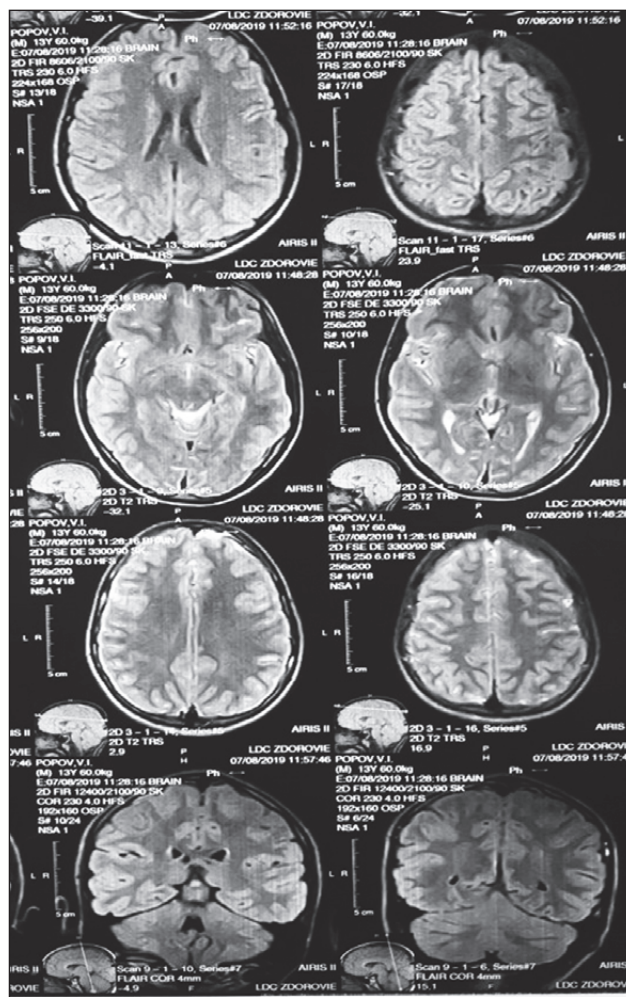


Рисунок 5

Таблиця 2. Результати додаткового лабораторного обстеження пацієнтів

Показник	Пацієнт М.	Пацієнт В.
Ліквор (12.08.19)	ДНК HSV 1/2. CMV. EBV не виявлено	ДНК HSV 1/2. CMV. EBV не виявлено
Ліквор (23.08.19)		
Заг. білок	264	243
Альбумін (ліквор)	159	201
Альбумін	4510	4170
Імуноглобулін G (ліквор)	26,9 мл/л	26,0 мл/л
Імуноглобулін G	833	1010
IgG-коефіцієнт	3,23	2,57
Імуноглобулін А	166	254
Імуноглобулін М	146	
Олігоклональні полоси (ліквор)	Позитивно	Позитивно
Олігоклональні полоси (плазма)	Негативно	Негативно
Олігоклональні полоси в лікворі	Немає в плазмі (тип 2) IEF	Немає в плазмі (тип 2) IEF
Діагноз	Підгострий демієлінізуючий вірус-асоційований розсіяний енцефаломієліт (синдром SD) з атаксією, окулоцефалгічний синдром	Підгострий демієлінізуючий вірус-асоційований розсіяний енцефаломієліт, стадія ремісії

Таблиця 3. Скарги пацієнтів при повторній госпіталізації 02.10.19

Пацієнт М.	Пацієнт В.
Скарги на періодичний головний біль, на запаморочення, погіршення зору (більше на ліве око), болісність при рухах очима	Скарги на легке погіршення зору, періодичний головний біль, періодичну слабкість у руках

Таблиця 4. Результати неврологічного огляду від 02.10.19

Пацієнт М.	Пацієнт В.
Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Дитина контактна, адекватна, астенизована, орієнтована в місці, часі та власній особистості. Обличчя симетричне, очні щілини D = S. Рухи м'язів у повному обсязі. Язик по середній лінії, без девіації. Прямі та співдружні фотореакції живі, симетричні. Рух очей у повному обсязі. OD — ністагм більше виражений при погляді вправо, легка болісність при рухах очима яблуками. Рефлекси орального автоматизму: викликаються з обох сторін. Фонація, ковтання не порушені. Рефлекси сухожилкові, періостальні високі, з розширеним рефлекторним зон; шкірні: червоні рефлекси D < S, знижені. Патологічні рефлекси стопні і кистьові не викликаються. Координація не порушена. Вібраційна чутливість: ліва нога 19 с, права нога 23 с, права рука 21 с, ліва рука 20 с. Синдром Лермітта позитивний. Відчуття болю та оніміння в шийному відділі хребта	Загальний стан середнього ступеня тяжкості, ближче до задовільного. Контактний, адекватний, астенизований, орієнтований у місці, часі і власній особистості. Обличчя симетричне, очні щілини D = S. Рухи м'язів у повному обсязі. Язик по середній лінії, без девіації. Прямі та співдружні фотореакції живі, симетричні. Рух очей в повному обсязі. саклади при погляді вліво. Рефлекс Марінеско — Радовічі позитивний з 2 сторін. Чутливість на обличчі збережена. Сухожилльні рефлекси з рук та ніг живі, симетричні, черевні рефлекси D = S, знижені. Позитивна верхня проба Барре. Вібраційна чутливість: ліва нога 18 с, права нога 19 с, права рука 18 с, ліва рука 17 с. Синдром Лермітта позитивний. Патологічні рефлекси відсутні. У позі Ромберга хиткість, координаційні проби виконує невпевнено з 2 сторін

Таблиця 5. Результати МРТ-дослідження від 05.10.19

Пацієнт М. (рис. 6–10)	Пацієнт В. (рис. 11–17)
МРТ-картина багатогогнищезового ураження супратенторіальних утворень, найбільш відповідного демієлінізуючому захворюванню. Порівняно з МРТ від 04.07.19: слабка позитивна динаміка	МРТ-картина небагатогогнищезових змін переважно супратенторіальних структур, найбільш імовірно, резидуального характеру. Елементи сфеноїдиту. Порівняно з МРТ від 08.07.19: стабільна МРТ-картина



Рисунок 6

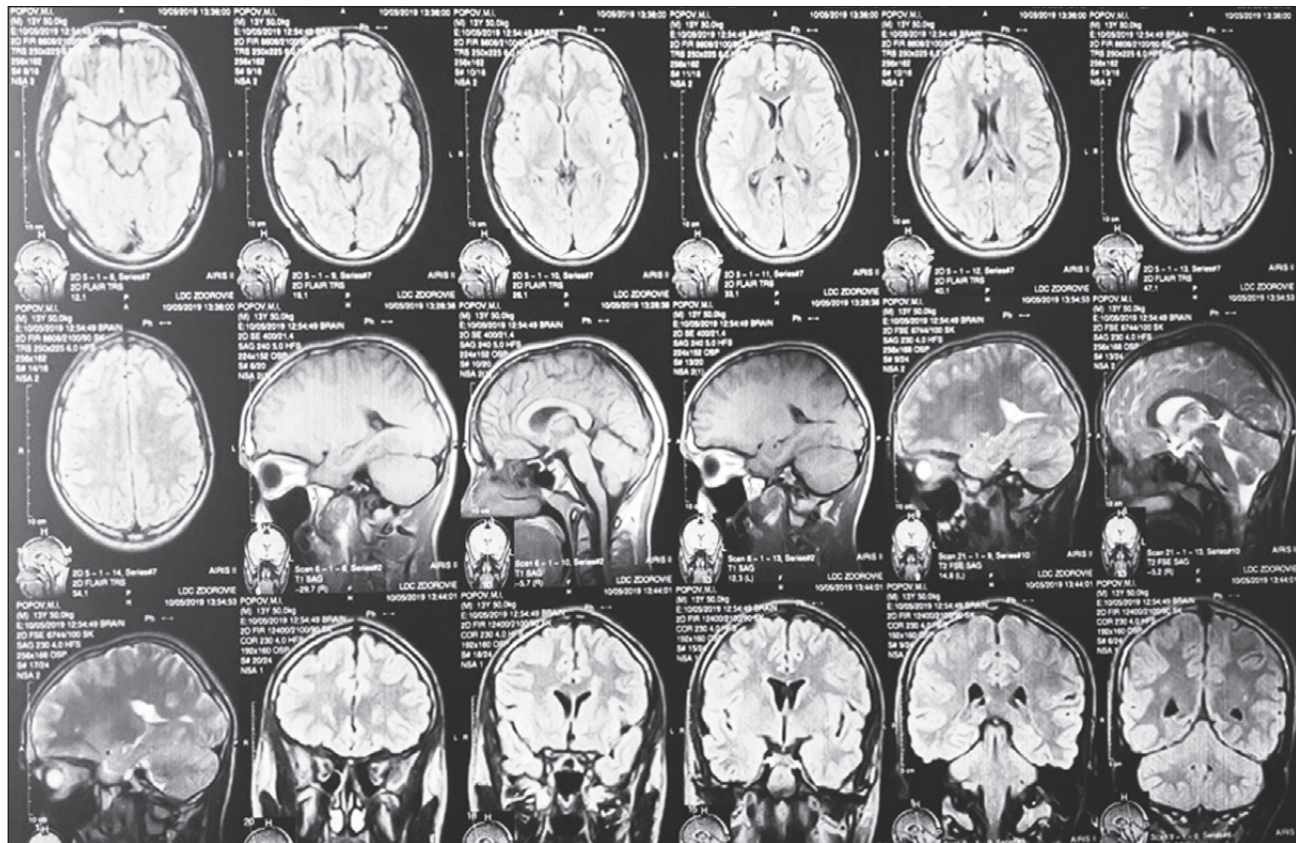


Рисунок 7

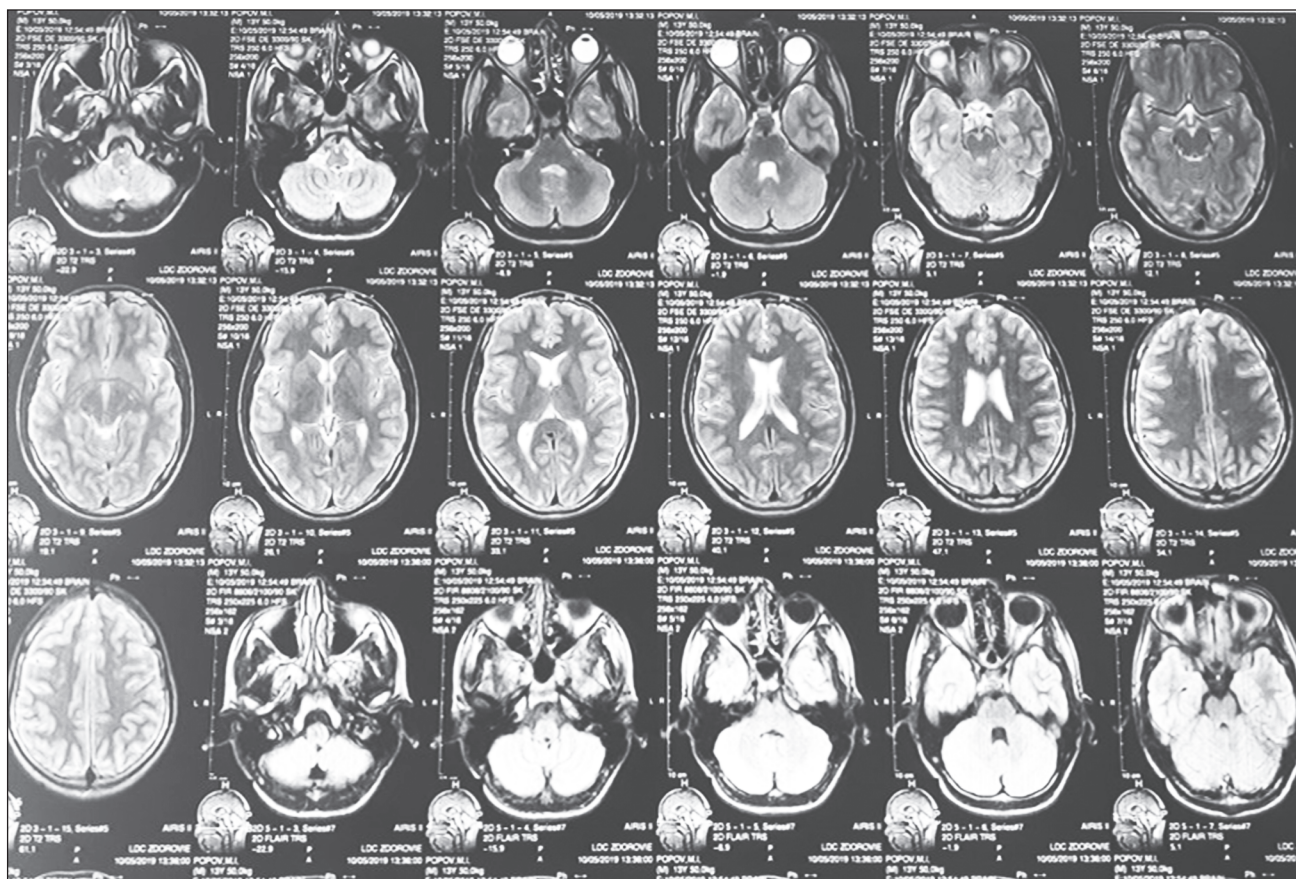


Рисунок 8

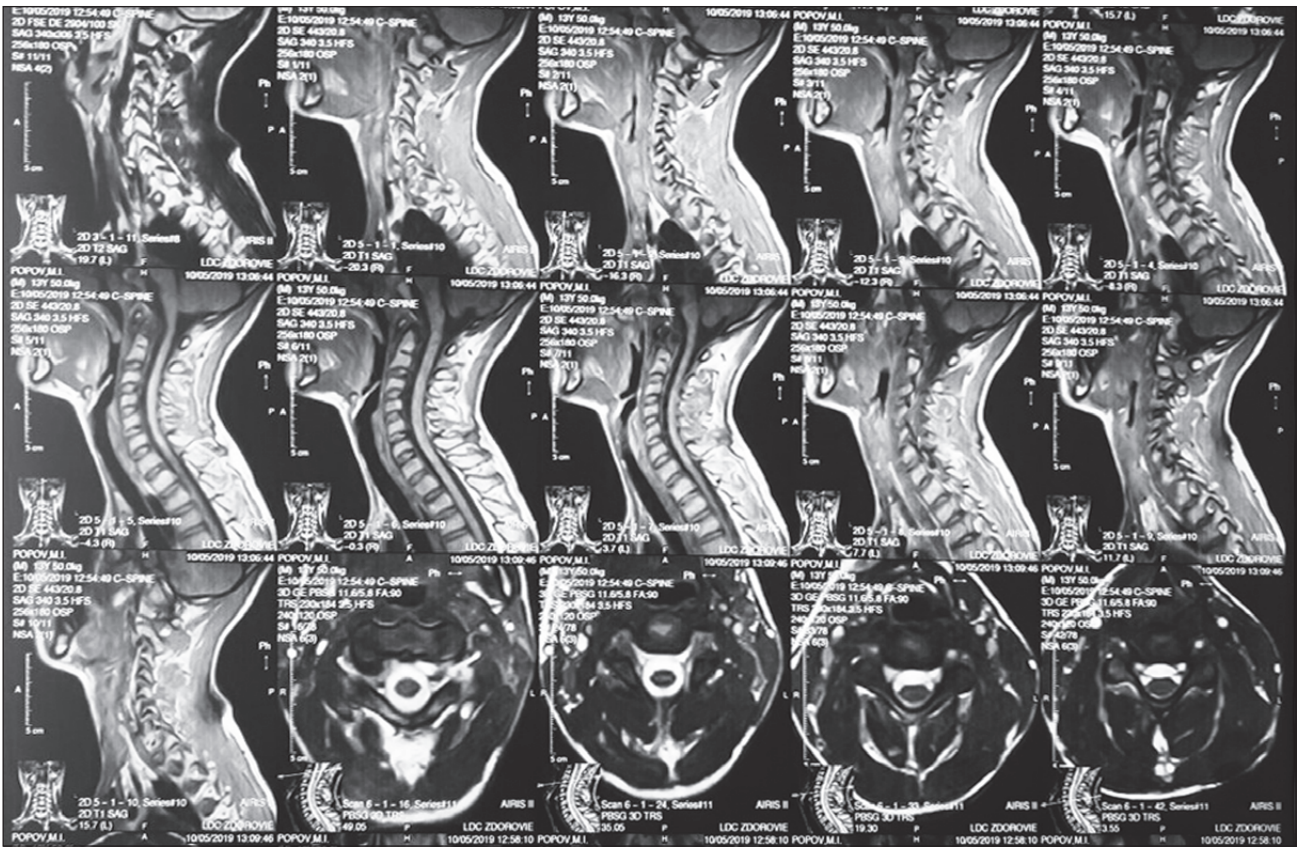


Рисунок 9

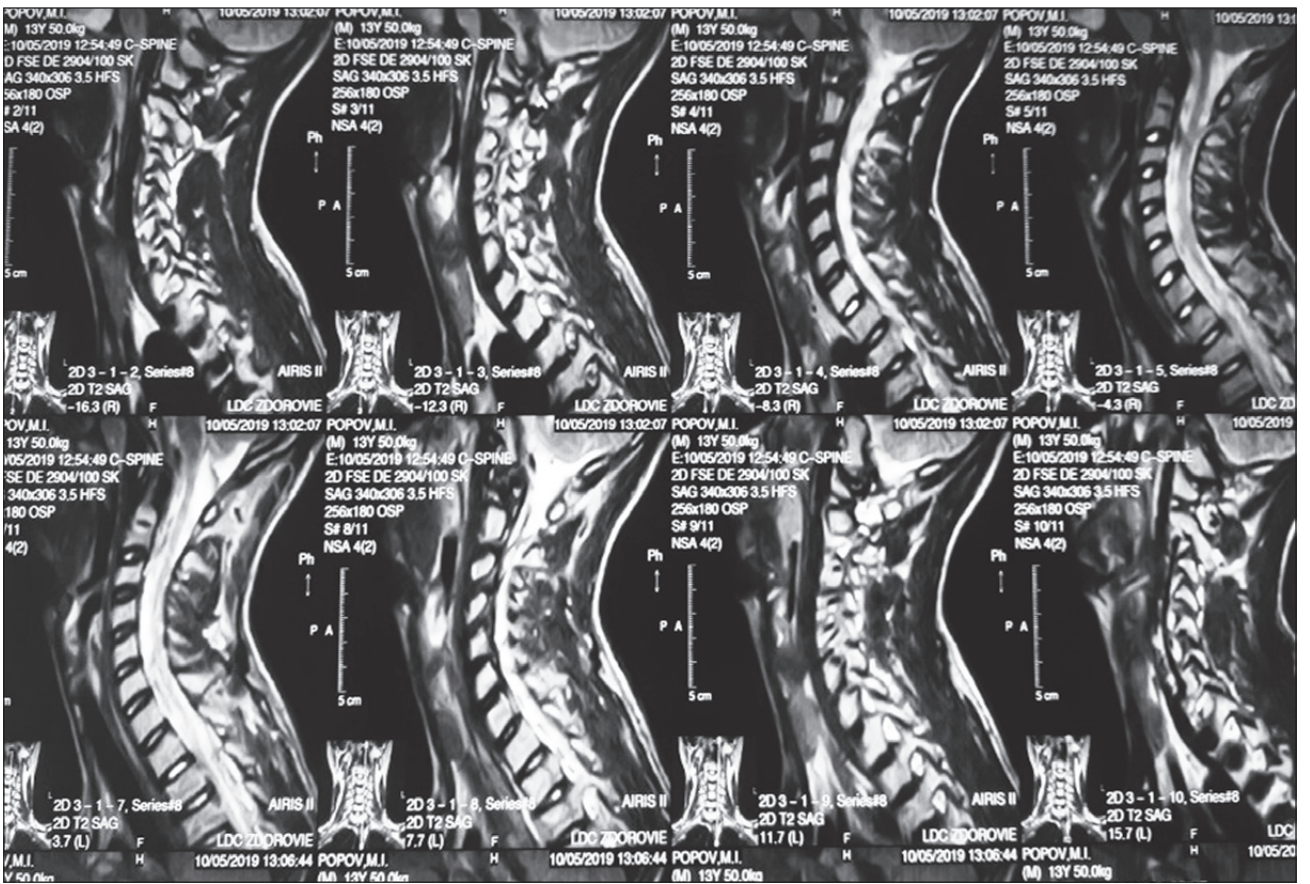


Рисунок 10

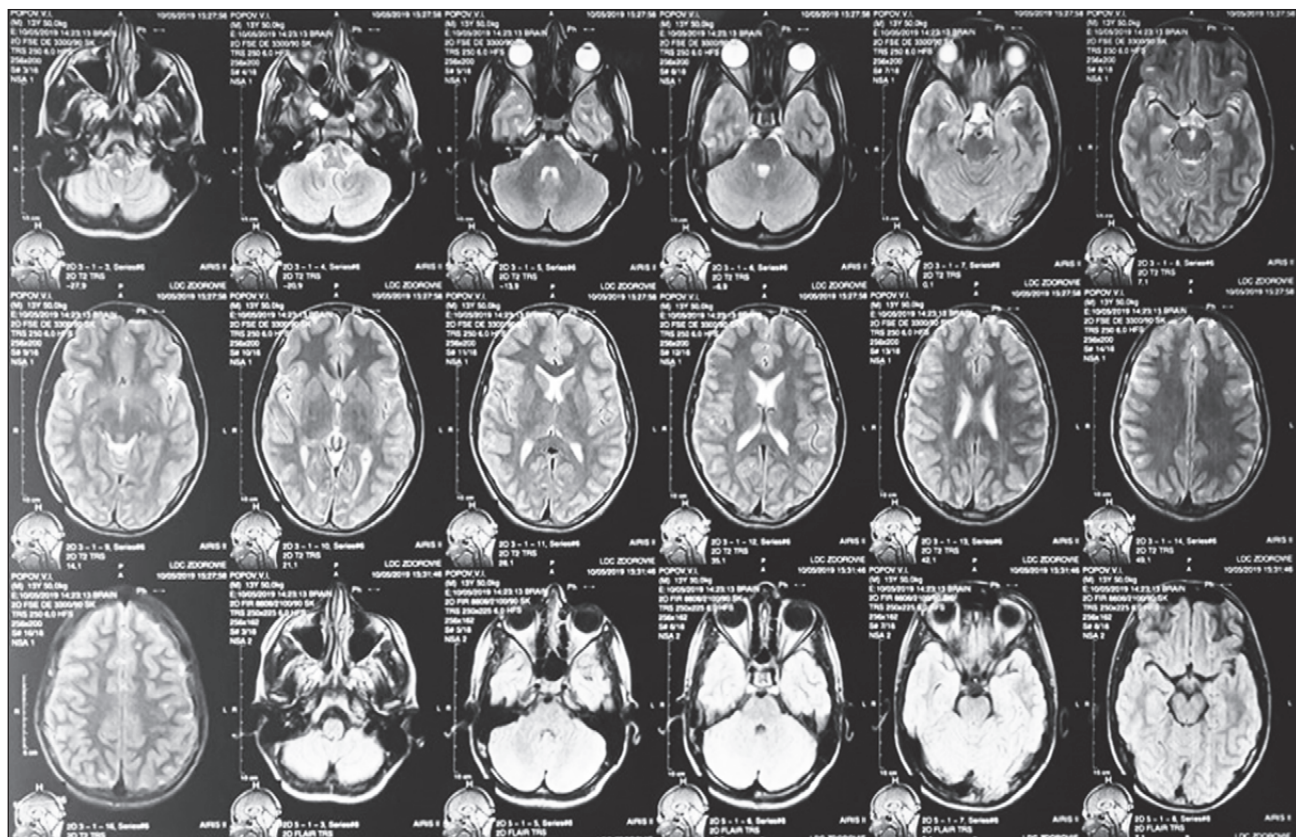


Рисунок 11

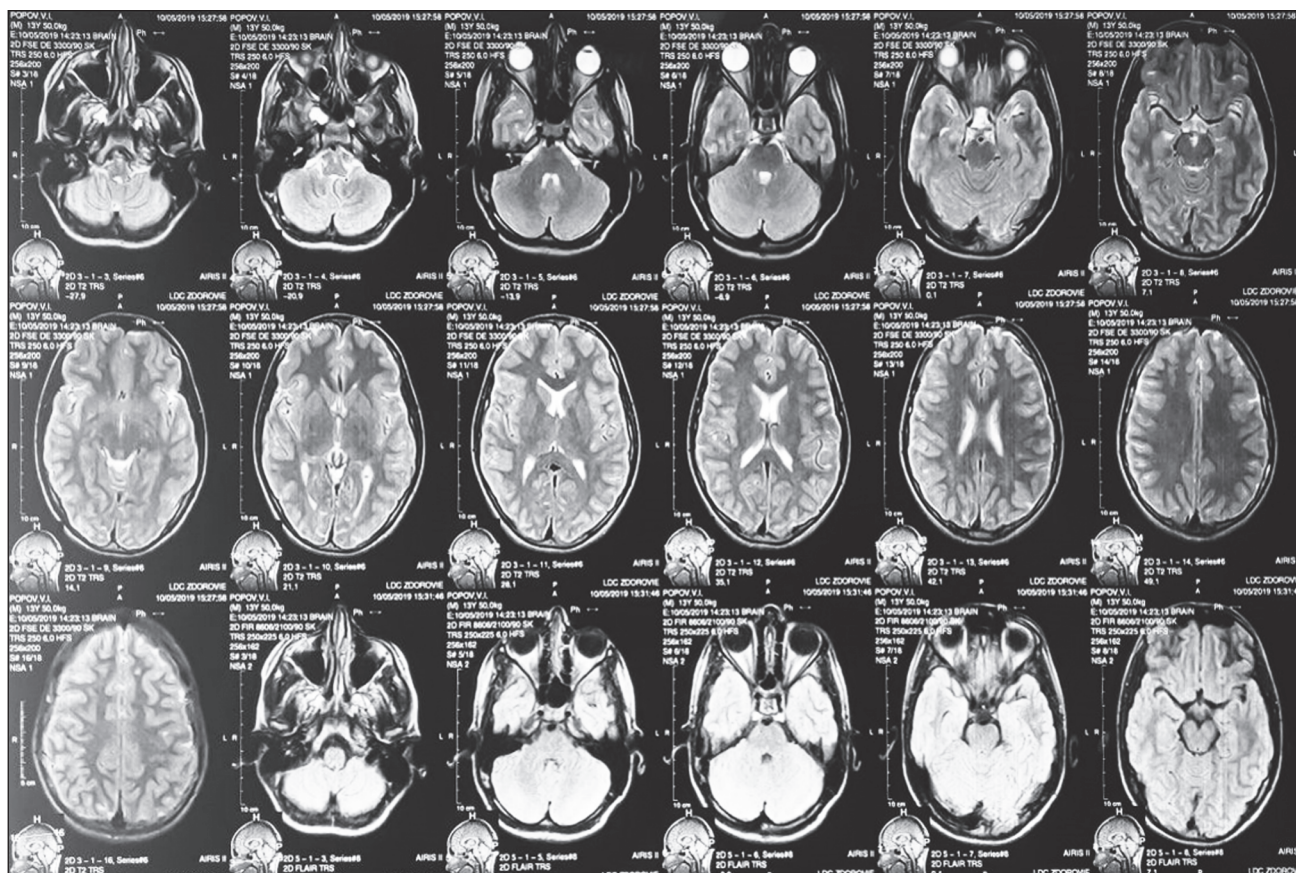


Рисунок 12

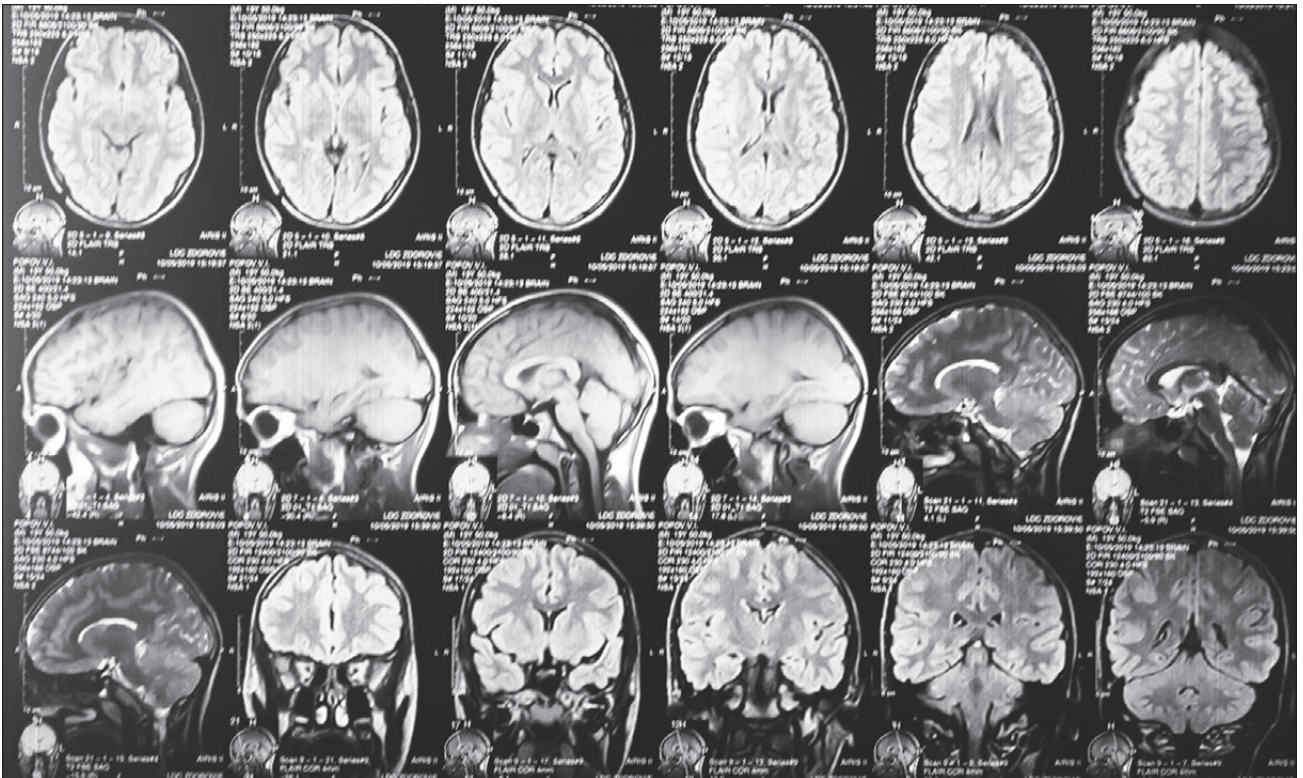


Рисунок 13

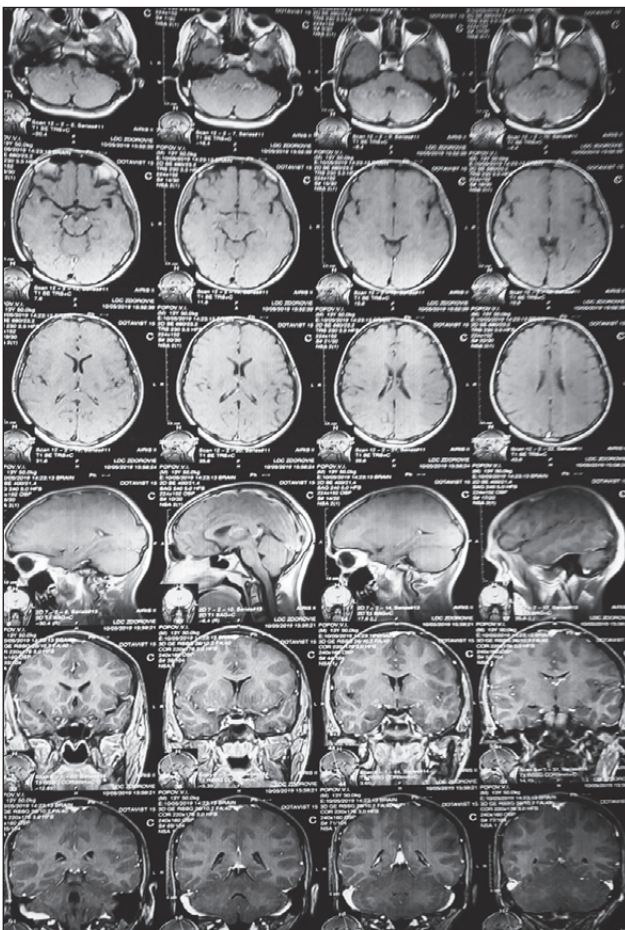


Рисунок 14

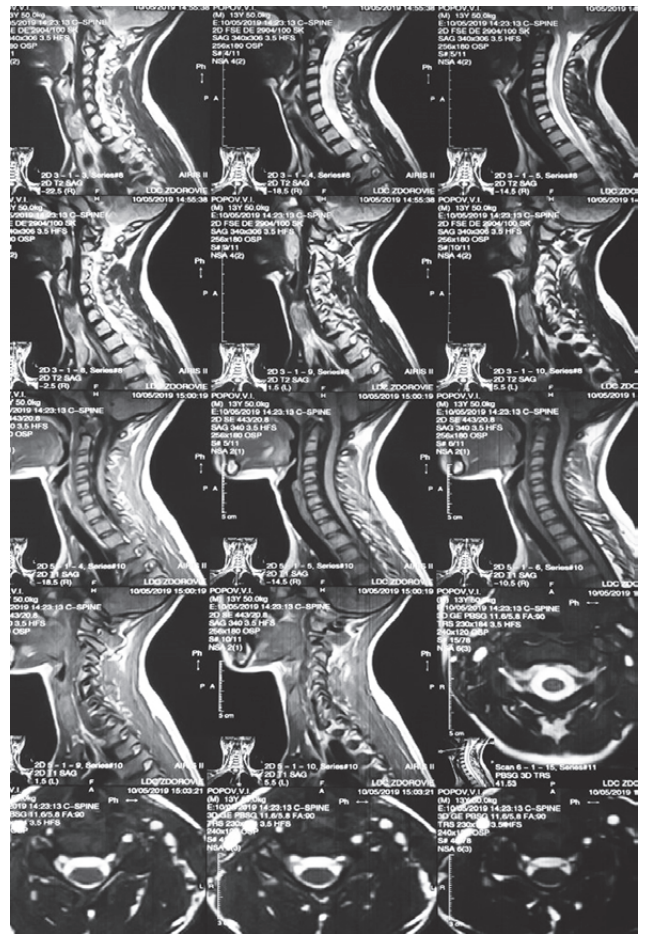


Рисунок 17

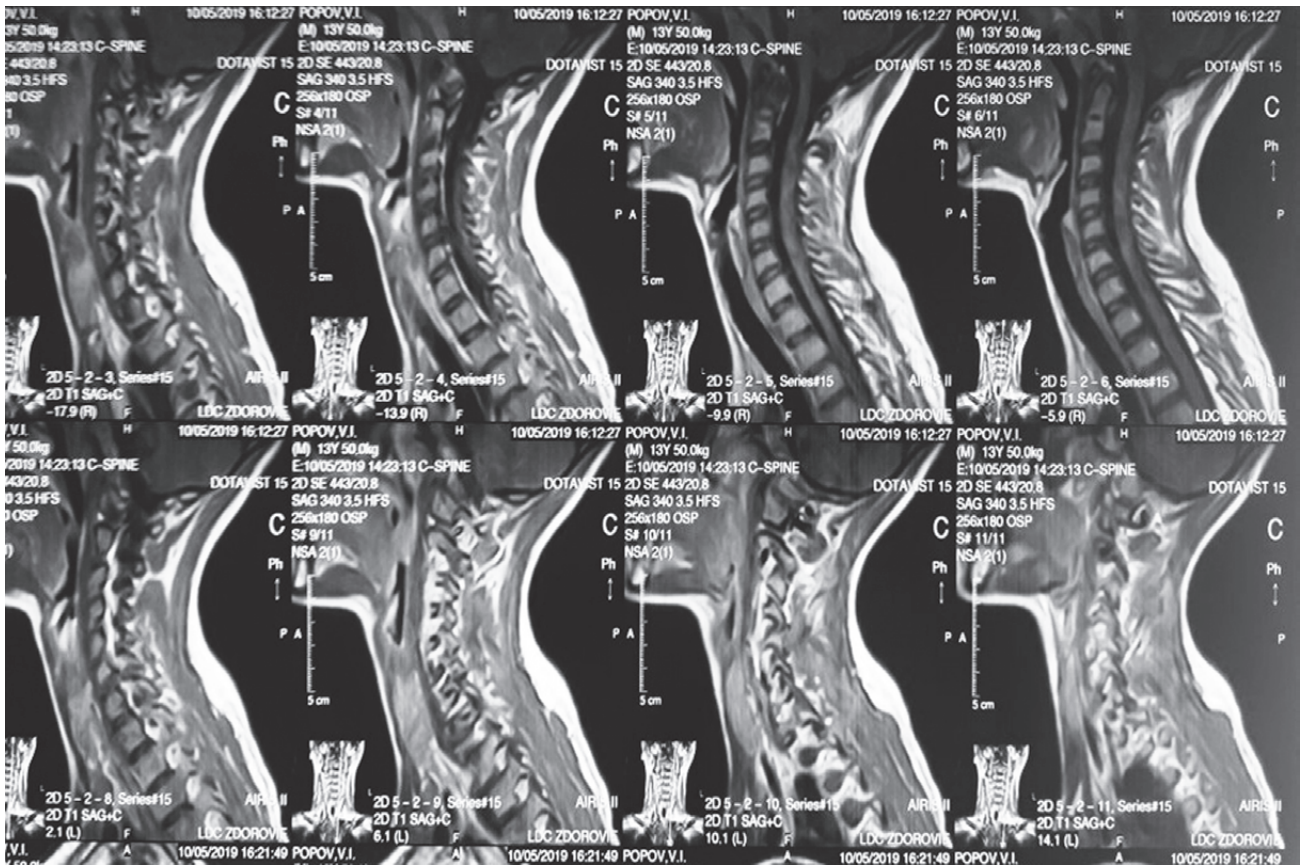


Рисунок 15

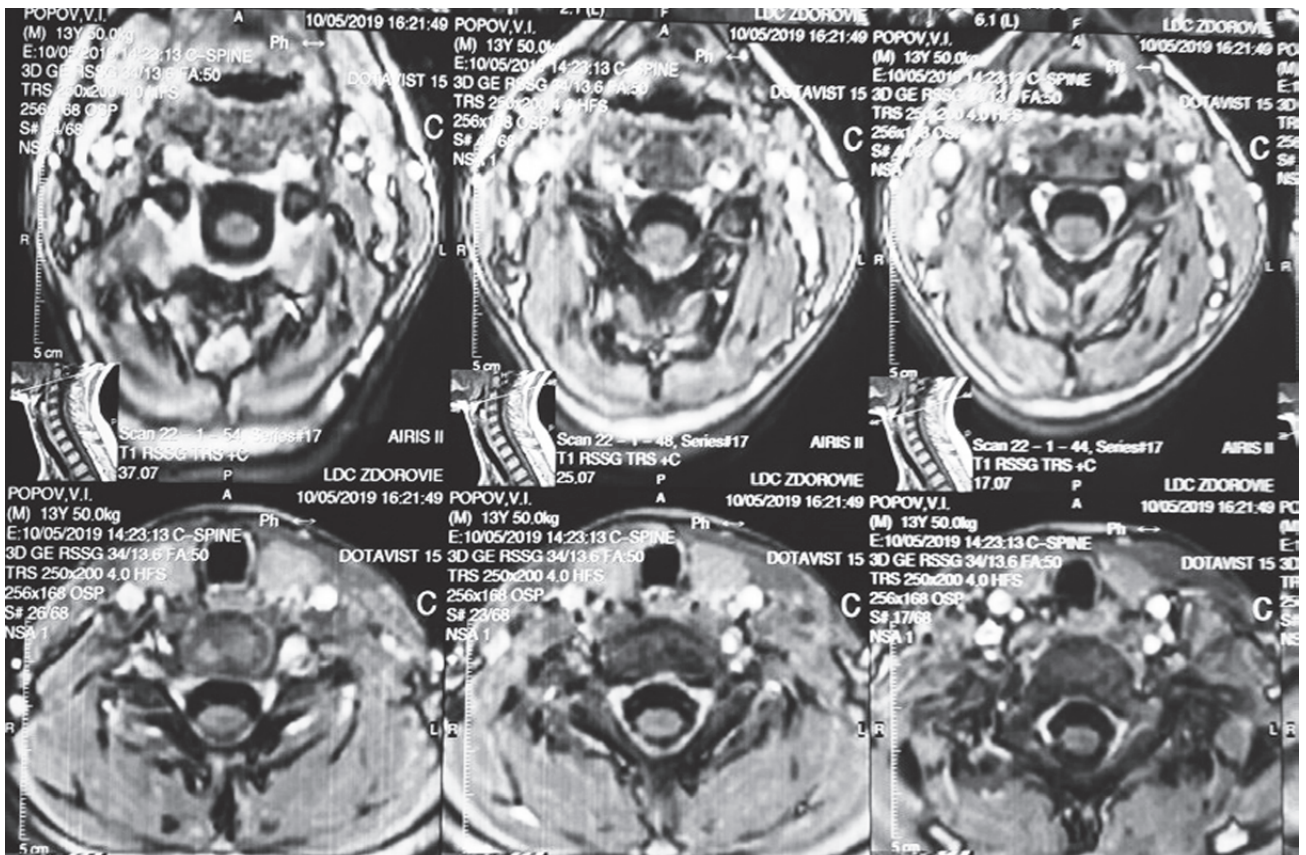


Рисунок 16

Висновки

1. Розсіяний склероз — це захворювання, що нерідко дебютує у дитячому віці.

2. На теренах української неврології немає досліджень щодо розсіяного склерозу у близнюків.

3. У пацієнта, який мав більш яскраві прояви захворювання, був підвищений рівень гомоцистеїну, що, на нашу думку, може бути маркером більш тяжкого перебігу захворювання.

4. Вважаємо, що є доцільним обстеження обох дітей із пари близнюків щодо діагностики розсіяного склерозу, навіть коли один пацієнт має прояви захворювання, а в іншого немає симптомів.

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

Список літератури

1. Boiko A., Vorobeychik G., Paty D., et al. *Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. Neurology. 2002. Vol. 59. № 7. P. 1006-1010.*

2. Renoux C., Vukusic S., Mikaelloff Y., et al. *Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 25. P. 2603-2613.*

3. Gorman M.P., Healy B.C., Polgar-Turcsanyi M., et al. *Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2009. Vol. 66(1). P. 54-9.*

4. *Electronic resource: <https://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/libs/item/rasseyannyj-skleroz-etiology-i-epidemiology>*

5. Willer C.J., Dyment D.A., Risch N.J., et al. *Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. Genetics. 2003. Vol. 100. № 22. P. 12877-12882. Published online 2003 Oct 20. doi: 10.1073/pnas.1932604100*

6. *Неврология раннего детского возраста. Под ред. проф. С.К. Евтушенко. Киев, 2016.*

7. *Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. Киев, 2009.*

Отримано/Received 26.01.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2020 ■

Кубарев А.В.¹, Бочерова Т.И.¹, Евтушенко С.К.²

¹Одесская городская детская больница № 3, г. Одесса, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Рассеянный склероз у близнецов

Резюме. У 3–10 % пациентов РС дебютирует именно в возрасте 16 лет и у менее 1 % пациентов — в возрасте до 10 лет. В современной отечественной литературе нет публикаций, которые бы описывали случаи РС у детей-близнецов, однако установлено, что конкордантность монозиготных близнецов по РС составляет всего лишь 30 %. Нами было проведено лечение и наблюдение за дизиготной парой близнецов с дебютом рассеянного склероза. Было установлено, что у пациента,

который имел более яркие проявления рассеянного склероза, отмечен более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с его братом-близнецом, у которого на МРТ немногочисленные очаговые изменения. По нашему мнению, целесообразно обследование обоих детей из пары близнецов в плане диагностики рассеянного склероза, даже когда один из пациентов имеет проявления заболевания, а у другого нет симптомов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; дети; близнецы

O.V. Kubariiev¹, T.I. Bocherova¹, S.K. Yevtushenko²

¹Odesa City Children's Hospital 3, Odesa, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Multiple sclerosis in twins

Abstract. In 3 to 10 % of cases, multiple sclerosis (MS) onset is before the age of 16, and in less than 1 % of patients — under the age of 10. In the modern domestic literature, there are no publications that would describe cases of MS in twins, but it is established that the concordance of monozygotic twins for MS is only 30 %. We observed and treated a dizygotic pair of twins with the onset of multiple sclerosis. It was found that a patient with more pronounced

manifestations of sclerosis had a higher level of homocysteine compared to his twin brother, who had a few focal changes when using magnetic resonance imaging. In our opinion, it is advisable to examine both children from a pair of twins for the diagnosis of multiple sclerosis, even when one of patients has symptoms and the other has no symptoms.

Keywords: multiple sclerosis; children; twins

UDC 616.853:616.89-073.7-055.1-053.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215139>

A. Voitiuk, T. Litovchenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Non-psychotic mental disorders in young men with epilepsy

Abstract. Background. Epilepsy is one of the most important clinical problems and at the same time it is an interdisciplinary challenge. Comorbid disorders in epilepsy represent an extensive heterogeneous group of various conditions, most of which are mental disorders (personality disorder, dementia, depression, anxiety disorders, psychoses). The objective is to study the comorbidity of epilepsy and non-psychotic mental disorders in young men and the characteristics of its impact on the quality of life of a patient. **Materials and methods.** This study analyzed data from neuropsychological testing of 40 men aged 18–44 years. The correlation analysis (Pearson correlation coefficient) was used to determine the degree and nature of the relationship between the study parameters. All the differences and relationships mentioned in the article were considered statistically valid at $p < 0.05$. **Results.** All patients in this study were found to have non-psychotic mental disorders in the form of anxiety, concern about their health, and a decrease in self-esteem. Personal and situational anxiety averaged 45.60 ± 0.35 points. One of the most common non-psychotic disorders in individuals with epilepsy is organic personality disorder. Analysis on the International Personality Disorder Examination scale showed that 32 people (80 %) had organic personality disorder due to epilepsy. The depression is the most common comorbidity observed in individuals with epilepsy. An analysis of the data of 40 people using Hamilton Depression Rating Scale showed that mild depressive disorders were observed in 18 (45 %) people, moderate — in 12 (30 %), and severe depressive disorders — in 10 patients (25 %). The depth of manifestations of depression correlated with the duration of the disease ($r = 0.39$; $p < 0.05$), introversion ($r = 0.33$; $p < 0.05$), age ($r = 0.29$; $p < 0.05$) and polytherapy ($r = 0.53$; $p < 0.05$). **Conclusions.** Thus, we have identified non-psychotic mental disorders such as organic personality disorder, dementia, depression, which are typical for epilepsy in young men.

Keywords: epilepsy; comorbid disorders; non-psychotic mental disorders; neuropsychological testing; epilepsy in young men

Introduction

Epilepsy is the third most common pathology among all organic diseases of the brain. According to the World Health Organization (WHO), around 65 million people worldwide suffer from epilepsy. Annually, 2.5 million new cases of epilepsy are recorded.

The prevalence of this pathology in developed countries is 5–10 cases per 1,000 population. According to the results of demographic studies conducted in developed countries, the incidence of epilepsy ranges from 0.28 to 0.53 per 1,000 population. The prevalence of this disease

ranges from 0.96 to 10 cases per 1,000 population in the Commonwealth of Independent States. The prevalence of epilepsy ranges from 50 to 73 cases per 100,000 population in various regions of Ukraine (an average of 73.9 per 100,000). In addition, the average incidence in men (53.7 per 100,000) is slightly higher than in women (46.3 per 100,000) [13].

Epilepsy is one of the most important clinical problems and at the same time it is an interdisciplinary challenge that is directly related to psychiatry, neurosurgery, medical psychology and neurophysiology.

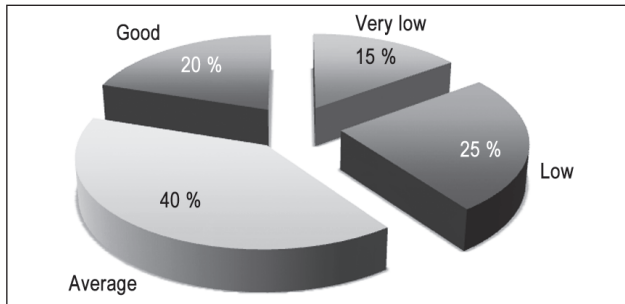


Figure 1. The quality of life in men suffering from epilepsy

This disease has a significant negative effect on all spheres of the patient's life, reducing its quality. The quality of life (QOL) in people with epilepsy, especially patients of young age, involves a socially active lifestyle [2]. In everyday life, men with epilepsy regularly experience difficulties. Basically, this is a decrease in social and personal ambitions, low self-esteem compared with healthy people, an increase in the level of anxiety and depression. Depression in people with epilepsy is often manifested itself by symptoms that can be considered as side effects of antiepileptic drugs, as well as manifestations of epilepsy *per se* (sleep disturbances, changes in appetite, behavioral disorders, inhibition or excessive irritability, etc.).

Comorbid disorders in epilepsy represent an extensive heterogeneous group of various conditions, most of which are mental illnesses (personality disorder, dementia, depression, anxiety disorders, psychoses).

Affective, anxiety disorders, psychosis, attention deficit hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders are often diagnosed with epilepsy as comorbid conditions. A number of specialists [11, 12] consider mental and behavioral disorders to be complications of epilepsy, and other scientists [3, 4, 7, 13] demonstrated a two-way orientation of the causal relationship between them.

The purpose is to study the comorbidity of epilepsy and non-psychotic mental disorders in young men and to investigate the characteristics of the impact of this disease on the quality of life of a patient.

Materials and methods

This study involved 40 men aged 18–44 years. According to the WHO classification, all subjects belonged to a group of young people. The average age of the patients was 33.90 ± 2.12 years.

Men with significant somatic pathology, acute and chronic, as well as brain tumors, acute craniocerebral injuries and acute infectious diseases of various etiologies were not enrolled.

The study included neuropsychological testing using the Quality of Life in Epilepsy-31 Inventory (QOLIE-31), the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the International Personality Disorder Examination (IPDE) based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Clinical Dementia Rating (CDR)

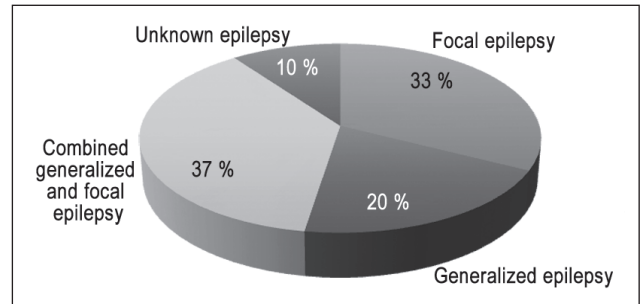


Figure 2. The number of patients depending on the form of epilepsy

scale (Morris J.C., 1993), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Electroencephalography (EEG), EEG-video monitoring were used as screening methods.

The general examination and determination of the basic physical data to exclude the actual somatic pathology, as well as a neurological examination were carried out according to conventional methods.

We analyzed the QOL of patients with epilepsy, the nature of epileptic seizures, their frequency, duration, and also took into account other complaints, anamnestic data, and a family history to identify the genetic predisposition to epilepsy. The form of epilepsy and the type of epileptic seizures were determined according to the International Classification of Epilepsy and Epileptic Seizures (International League Against Epilepsy, 2017).

The correlation analysis (Pearson correlation coefficient) was used to determine the degree and nature of the relationship between the study parameters. All the differences and relationships mentioned in the article were considered statistically valid at $p < 0.05$.

Results and discussion

Analysis of the data from 40 patients (100 %) on the QOLIE-31 showed that 6 people (15 %) rated their QOL as very low. Low and average QOL scores were obtained from 10 (25 %) and 16 (40 %) patients, respectively. In 8 (20 %) individuals, the parameters were within the range of good QOL (Fig. 1). Evaluation of the high quality of life has not been received.

According to the International Classification of Epilepsy and Epileptic Seizures, all men were divided depending on the form of epilepsy. The data are shown in Fig. 2.

As it can be seen from the above data, combined focal and generalized epilepsy prevailed in young men.

According to the etiology, structural epilepsy was detected in 21 people (52.5 %), infectious epilepsy — in 11 (27.5 %) and epilepsy of unknown etiology — in 8 (20 %). The duration of the disease ($M \pm SD$) averaged 12.6 ± 4.3 years.

In this group of patients, epileptic seizures with focal onset dominated, which may be associated with the prevalence of local structural brain lesions (Fig. 3). The seizures with generalized onset had a significantly smaller proportion.

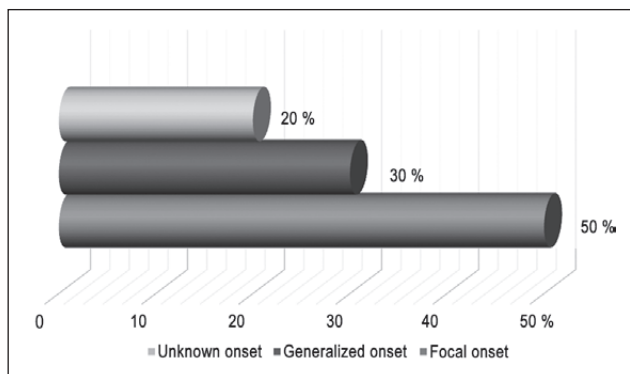


Figure 3. The type of epileptic seizures in young men

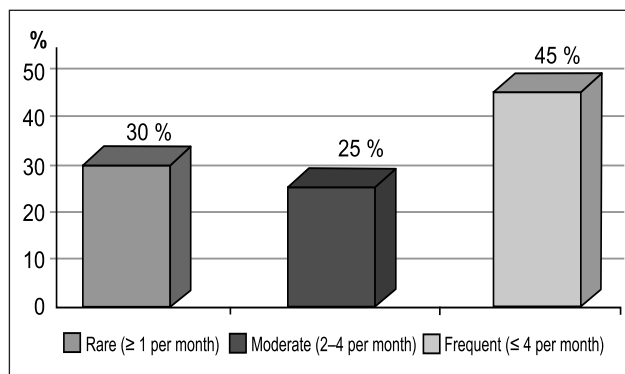


Figure 4. The frequency of epileptic seizures in men aged 18–44 years

Despite adequate antiepileptic treatment, frequent and moderate seizures were predominant in the examined patients (45 and 25 %, respectively), and only 30 % had rare seizures (Fig. 4). Thus, long-term (on average 12.6 ± 4.3 years) drug-resistant epilepsy prevailed in this group.

All patients in this study were found to have non-psychotic mental disorders in the form of anxiety, concern about their health, and a decrease in self-esteem. Personal and situational anxiety was assessed using the STAI, the score averaged 45.60 ± 0.35 points. Thus, the majority of men were highly anxious individuals, prone to perceive a threat to their self-esteem and life activity in a wide range of situations and respond with a very pronounced state of anxiety.

One of the most common non-psychotic disorders in individuals with epilepsy is organic personality disorder. In the formation of changes, a certain role belongs to the individuals' reactions to the attitude of others, as well as to the awareness of their disease and related defects [1]. S. Waxman and N. Geschwind [10] identified such signs of altered behavior in epilepsy as increased emotions, thoroughness, increased religiosity, decreased sexual activity and hypergraphia. The authors designated this condition as interictal behavior syndrome, which was later referred to as Gastaut-Geschwind syndrome in psychiatric literature. Analysis on the IPDE scale showed that 32 people (80 %) had an organic personality disorder due to epilepsy.

The diffuse changes in bioelectric brain activity were detected with the reduction of high-amplitude slow fluctuations and signs of cerebral cortex irritation in the form of the appearance of multiple sharp waves, peaks, generalized synchronous bursts consisting of pointed waves on the EEG in patients with personality changes. The dominant rhythms were: alpha with delta — 3 %, theta — 1 %, alpha — 52 %, beta-1 — 39 %, beta-2 — 1 %. More often paroxysmal activity was recorded in the left temporal region, less often — in the right temporal region. In most patients, generalized bursts of paroxysmal activity were reported, indicating involvement of the brain stem in the pathological process.

It can be assumed that a long and often incurable course of epilepsy, the presence of interictal epilepti-

form activity and structural damage to the brain lead to a gradual disorganization of the intellectual-mnemonic, emotional-volitional and behavioral spheres in young men with epilepsy.

The cognitive impairment is often a clinical manifestation of epilepsy. Various factors play an important role in the pathogenesis of cognitive impairment: the etiology of the disease, the type and frequency of epileptic seizures, interictal epileptiform activity on the EEG, premorbid factors, the intake of certain antiepileptic drugs, psychosocial factors that lead to aggravation of seizures [9].

The MMSE was used in this study [6]. Analysis of the test data in 40 patients (100 %) showed that 12 (30 %) of them had mild cognitive impairment. Moderate cognitive impairment was observed in 18 (45 %), dementia — in 10 (25 %) people (Fig. 5).

The moderate cognitive impairment and dementia were most common in patients with combined focal and generalized epilepsy, and people with focal and undischarged form of epilepsy were more likely to experience mild cognitive impairment. Unilateral, mainly temporal, foci of activity on the EEG with different localization in the brain were typical for individuals with mild cognitive disorders. The dominant rhythms were: alpha with delta — 10 %, theta — 14 %, alpha — 32 %, beta-1 — 24 %, beta-2 — 20 %. The EEG of patients with moderate cognitive disorders was characterized by disorganization, hypersynchronization of electrical activity, and increased slow wave activity. The dominant rhythms were: theta with delta — 26 %, theta — 32 %, alpha — 18 %, beta-1 — 14 %, beta-2 — 10 %. Cognitive impairment correlates with a decrease in fast wave activity in the frontal and parietal regions of the brain ($r = 0.45$; $p < 0.05$). At the same time, memory is disrupted, as frontal and parietal areas are involved in passive processes of storing and recalling information.

The CDR scale was used to determine the severity of dementia (Morris J.C., 1993). Data analysis found that 6 people had a questionable stage (CDR-0.5) and 4 men — a mild stage (CDR-1).

Constant mild forgetfulness, incomplete reproduction of events are typical for patients with questionable

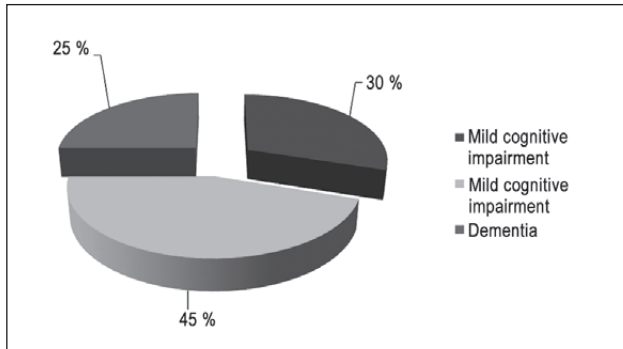


Figure 5. The determination of cognitive impairment and dementia in young men with epilepsy using MMSE

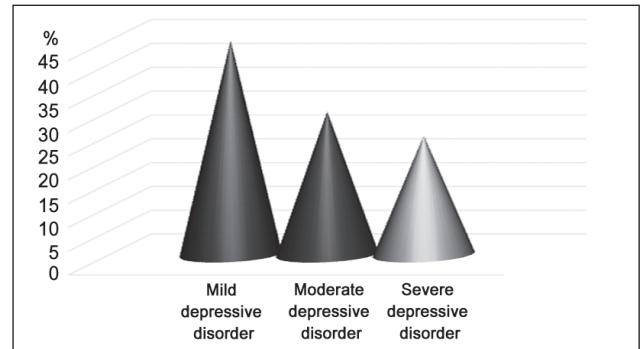


Figure 6. Assessment of depression severity in young men with epilepsy using HDRS

dementia (CDR-0.5). The person is fully oriented, except for slight difficulties with orientation in time. Such people have minor violations in the field of social activity. The patients are completely self-caring.

Individuals with mild dementia (CDR-1) experienced moderate memory decline (especially on current events) affecting daily activity. The patients had moderate time orientation disorder, moderate difficulties with solving problems, and required to be encouraged to act at this stage of dementia.

The EEG recorded activity with sharp peaks in the form of single waves, as well as “sharp wave — slow wave”, “spike-and-wave” or “polyspike-and-wave” complexes. The spatial distribution of these waves was different. Bilaterally synchronous paroxysmal activity is also indicative of dementia. The ratio of rhythms on the EEG was as follows: delta — 24 %, theta — 27 %, alpha — 14 %, beta-1 — 19 %, beta-2 — 16 %.

The depression is the most common comorbid disorder observed in individuals with epilepsy. These patients face many psychosocial problems during their life [7]. The action of anticonvulsants, as well as the neurobiology of epilepsy itself significantly influences the etiology of depression in individuals with epilepsy. Such patients have a significantly increased risk of suicidal thoughts and ideations. Reduced quality of life also leads to mood disorders and, as a result, to depression.

An analysis of the data of 40 people using the HDRS showed that mild depressive disorders were observed in 18 (45 %) people, moderate — in 12 (30 %), and severe depressive disorders — in 10 (25 %) patients (Fig. 6).

There was a tendency to desynchronization, an increase in the beta activity (15–20 Hz) mainly in the frontocentral and parietal leads, more often on the right on the EEG. The dominant rhythms were: beta with components of delta — 12 %, theta — 14 %, alpha — 17 %, beta-1 — 39 %, beta-2 — 18 %. Patients with depression showed a decrease in intra- and interhemispheric coherence, as well as a decrease in intrahemispheric integration of bioelectric processes in the theta range (4–8 Hz) in the right temporal regions and in the beta range in the posterior temporal regions (13–17 Hz). Also, during EEG-video monitoring in patients with depression, sleep disturbances are observed. At the neurophysiological

level, the symptoms of sleep disturbances in depression in the form of difficulty falling asleep and frequent awakenings correspond to a decrease in the duration of the slow wave sleep, in the latent period of the onset of the rapid eye movement sleep and an increase in its overall duration, pathology of the sleep microarchitecture in the form of a greater representation of beta and alpha waves and a decrease in delta activity, the appearance of right hemispheric asymmetry of slow and fast rhythms during the fast microwave phase. The depth of manifestations of depression correlated with the duration of the disease ($r = 0.39$; $p < 0.05$), introversion ($r = 0.33$; $p < 0.05$), and age ($r = 0.29$; $p < 0.05$) and polytherapy ($r = 0.53$; $p < 0.05$).

Conclusions

1. This study indicates the diversity of non-psychotic mental disorders associated with epilepsy. Often, comorbid conditions progress and their effect on the health and quality of life of the patient become more significant compared to epilepsy.

2. It has been established that with an increase in the duration of the disease in young men with focal seizures, negative emotional and personality components of the attitude to the disease significantly increase in the form of neurasthenic, melancholic, apathetic and egocentric manifestations. Most men had an organic personality disorder. Mild-to-moderate cognitive impairment, as well as dementia were also observed. Cognitive decline correlates with a decrease in the presence of fast wave activity in the frontal and parietal regions of the brain ($r = 0.45$; $p < 0.05$).

3. The mild depressive disorders prevailed in young men. The depth of depression manifestations correlated with the duration of the disease ($r = 0.39$; $p < 0.05$), introversion ($r = 0.33$; $p < 0.05$), age ($r = 0.29$; $p < 0.05$), and polytherapy ($r = 0.53$; $p < 0.05$).

4. The quality of life of patients with epilepsy is significantly reduced. The perception of the quality of their life is more dependent on emotional well-being, cognitive and social functioning. The most significant factors that determine low quality of life indicators are the duration of epilepsy, frequency of seizures, and depression.

5. The epileptiform changes in bioelectric activity during the interparoxysmal period (mainly in the frontocentral and parietal regions) can lead to a damage to neuronal networks and, accordingly, be one of the components of the formation of psychoemotional and cognitive disorders.

Thus, we have identified non-psychotic mental disorders such as organic personality disorder, dementia, depression, which are typical for epilepsy in young men.

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.

References

1. Austin J.K., Harezlak J., Dunn D.W., Huster G.A. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001. 107. 96-102.
2. Baker G. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997. 38(3). 353-362.
3. Barragan E., Cruz E., Urrutia M. Prevalence of attention deficit disorder in paediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2006. 47(4). 179.
4. Barragan E., Cruz E., Urrutia M. Neurocognitive differences between frontal and temporal seizures in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006. 47(4). 206.
5. Broicher S.D., Kuchukhidze G., Grunwald T., Krämer G., Kurthen M., Jokeit H. "Tell me how do I feel" — emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2012. 50(1). 118-128.

6. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975. 12(3). 189-198.

7. Gaitatzis A., Trimble M.R., Sander J.W. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 2004. 110. 207-220.

8. Kanner A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol. Psychiatry*. 2003. 54. 388-398.

9. Lodhi S., Agrawal N. Neurocognitive problems in epilepsy. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2012. 18. 232-240.

10. Waxman S.G., Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1975. 32. 1580-1586.

11. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. *Вест. епилептол.* 2012. 1. 3-11.

12. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии. *Международ. неврол. журн.* 2012. 6(52). 16-21.

13. Марценковський І.А. Протиепілептичні препарати та інші засоби лікування епілепсії з розладами спектра аутизму. *Укр. вісн. психоневрол.* 2014. 3(80). 121-126.

14. Марценковський І.А., Марценковская И.И. Эпилепсия и коморбидные расстройства психики и поведения. *Укр. мед. часопис.* 2015. 4(108). 43-53.

15. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром. *Neuronews: Психоневрология и нейропсихиатрия.* 2009. 2(1). 6-9.

16. Electronic source: <http://www.moz.gov.ua>

Received 30.01.2020

Revised 14.02.2020

Accepted 19.02.2020 ■

Войтюк А.А., Литовченко Т.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Непсихотические психические расстройства у мужчин молодого возраста с эпилепсией

Резюме. Актуальность. Эпилепсия является одной из наиболее важных клинических проблем, и в то же время это междисциплинарная проблема. Коморбидные расстройства при эпилепсии представляют собой обширную гетерогенную группу различных состояний, большинство из которых являются психическими расстройствами (расстройство личности, деменция, депрессия, тревожные расстройства, психозы).

Цель исследования: изучить сопутствующую патологию эпилепсии и непсихотических психических расстройств у мужчин молодого возраста и особенности ее влияния на качество жизни пациента. **Материалы и методы.** В этом исследовании были проанализированы данные нейропсихологического тестирования 40 мужчин в возрасте 18–44 лет. Корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона) был использован для определения степени и характера взаимосвязи между исследуемыми параметрами. Все различия и взаимосвязи, упомянутые в статье, считались статистически достоверными при $p < 0,05$. **Результаты.** У всех пациентов в данном исследовании были обнаружены непсихотические психические расстройства в форме тревоги, беспокойства о своем здоровье и снижения самооценки. Личная и ситуативная тревожность в среднем составила $45,60 \pm 0,35$ балла. Одним из наиболее

распространенных непсихотических расстройств у людей с эпилепсией является органическое расстройство личности. Анализ по Международной шкале изучения расстройств личности показал, что у 32 человек (80 %) было органическое расстройство личности вследствие эпилепсии. Депрессия является наиболее распространенной сопутствующей патологией, наблюдаемой у лиц с эпилепсией. Анализ данных 40 пациентов по шкале Гамильтона для оценки депрессии показал, что легкие депрессивные расстройства наблюдались у 18 (45 %) человек, умеренные — у 12 (30 %) и тяжелые депрессивные расстройства — у 10 (25 %). Глубина проявлений депрессии коррелировала с длительностью заболевания ($r = 0,39$; $p < 0,05$), интроверсией ($r = 0,33$; $p < 0,05$), возрастом ($r = 0,29$; $p < 0,05$) и политерапией ($r = 0,53$; $p < 0,05$). **Выводы.** Таким образом, мы выявили непсихотические психические расстройства, такие как органическое расстройство личности, деменция, депрессия, которые характерны для эпилепсии у мужчин молодого возраста.

Ключевые слова: эпилепсия; коморбидные расстройства; непсихотические психические расстройства; нейропсихологическое тестирование; эпилепсия у мужчин молодого возраста

Войтюк А.О., Літовченко Т.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Непсихотичні психічні розлади в чоловіків молодого віку з епілепсією

Резюме. Актуальність. Епілепсія є однією з найбільш важливих клінічних проблем, і в той же час це міждисциплінарна проблема. Коморбідні розлади при епілепсії являють собою велику гетерогенну групу різних станів, більшість з яких є психічними розладами (розлад особистості, деменція, депресія, тривожні розлади, психози). **Мета дослідження:** вивчити супутню патологію епілепсії і непсихотичних психічних розладів у чоловіків молодого віку та особливості її впливу на якість життя пацієнта. **Матеріали та методи.** У цьому дослідженні були проаналізовані дані нейропсихологічного тестування 40 чоловіків віком 18–44 років. Кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції Пірсона) був використаний для визначення ступеня і характеру взаємозв'язку між досліджуваними параметрами. Усі відмінності і взаємозв'язки, згадані в статті, вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$. **Результати.** В усіх пацієнтів у цьому дослідженні були виявлені непсихотичні психічні розлади у формі тривоги, занепокоєння про своє здоров'я і зниження самооцінки. Особиста і ситуативна тривожність у середньому становила $45,60 \pm 0,35$

бала. Одним із найбільш поширених непсихотичних розладів у людей з епілепсією є органічний розлад особистості. Аналіз за Міжнародною шкалою вивчення розладів особистості показав, що 32 особи (80 %) мали органічний розлад особистості внаслідок епілепсії. Депресія є найбільш поширеною супутньою патологією, що спостерігається в осіб з епілепсією. Аналіз даних 40 пацієнтів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії показав, що легкі депресивні розлади спостерігалися у 18 (45 %) осіб, помірні — у 12 (30 %) і тяжкі депресивні розлади — у 10 (25 %). Глибина проявів депресії корелювала з тривалістю захворювання ($r = 0,39$; $p < 0,05$), інтроверсією ($r = 0,33$; $p < 0,05$), віком ($r = 0,29$; $p < 0,05$) і політерапією ($r = 0,53$; $p < 0,05$). **Висновки.** Таким чином, ми виявили непсихотичні психічні розлади, такі як органічний розлад особистості, деменція, депресія, що характерні для епілепсії в чоловіків молодого віку.

Ключові слова: епілепсія; коморбідні розлади; непсихотичні психічні розлади; нейропсихологічне тестування; епілепсія в чоловіків молодого віку

УДК 616.133.33-004.6-0364-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215140>

Куфтеріна Н.С.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вертеброгенний біль шийно-плечової локалізації в осіб молодого віку: деякі психоемоційні особливості та стан вегетативних функцій

Резюме. У статті наведені результати порівняльного дослідження психоемоційного, вегетативного статусу та вираженості больового синдрому у 96 хворих віком від 18 до 35 років, які страждають на гострі (50 хворих) та хронічні (46 пацієнтів) вертеброгенні больові синдроми в ділянці шиї та плечового пояса. Нами встановлено, що в досліджених хворих виявляється синдром вегетативної дисфункції з порушенням регуляції вегетативного гомеостазу та гомеокінезу. Вегетативний дисбаланс виявлявся в симпатичній спрямованості вегетативних функцій при дослідженні вегетативного тону та недостатніх гомеостатичних реакціях, виявлених при дослідженні проб на вегетативну реактивність, які були більші вираженими у хворих, які страждали від хронічного болю. Вегетативне забезпечення фізичної та емоційної діяльності виявилось переважно надмірним (при гострому больовому синдромі) або переважно недостатнім (при хронічному), що свідчило про виснаження гомеокінетичних механізмів та декомпенсацію вегетативної регуляції при хронічному болю. Вегетативна дисфункція поєднувалася з тривожними та депресивними порушеннями, частота та вираженість яких залежала від тривалості болю та впливала на його сприйняття.

Ключові слова: гострі та хронічні вертеброгенні цервікалгії; цервікалгії; вегетативна дисфункція

Вступ

За останні десятиріччя виникли принципові зміни в розумінні патогенезу, формування клінічної картини захворювання та терапії больових синдромів. Для розуміння механізмів гострого болю загальноприйнятою є біологічна модель, що розглядає біль як відчуття, в основі якого лежить ураження тканини чи органа [1]. У той же час Міжнародна асоціація вивчення болю (IASP) визначає біль як неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з наявним чи потенційним ураженням тканин. Тобто біль є суб'єктивним поняттям, і реакція людини на больовий стимул залежить від численних чинників, серед яких мають значення індивідуальні та культурологічні особливості особистості, емоційний стан людини в момент больового впливу, пережитий у минулому досвід, генетичні аспекти, вік, стать тощо. Унаслідок

указаних чинників однакові больові стимули приводять до неоднакових за вираженістю та характером відчуттів у різних людей [2, 3].

У загальній структурі болю будь-якого походження з позиції патофізіології виділяється п'ять основних складових: перцептуальна, яка дозволяє людині визначити локалізацію болю; емоційно-афективна, яка відображає психоемоційну реакцію на ураження; вегетативна, пов'язана з функціональними змінами вегетативної регуляції; моторна, направлена на усунення дії чинників, що викликали пошкодження; когнітивна складова, що бере участь у формуванні суб'єктивного ставлення до болю на підставі попереднього досвіду [2, 4, 5]. Як відомо, психологічні чинники відіграють одну з найголовніших ролей у формуванні проявів больового синдрому, особливо хронічних больових син-

дромів, у тому числі і при вертеброгенних больових синдромах [6, 7]. Найчастіше хронічний біль супроводжують тривога, депресія, іпохондричні та демонстративні прояви. Наявність емоційно-психічних порушень підвищує ймовірність трансформації гострого та епізодичного болю в хронічний [7, 8]. Тому останнім часом найбільше уваги для пояснення особливостей перебігу болю приділяється біопсихосоціальної моделі болю [9, 10]. Згідно з цією концепцією, біль є результатом динамічної взаємодії біологічних, психологічних та соціокультурних чинників, причому на різних етапах хвороби питома вага різних чинників може змінюватися. Якщо при виникненні больового синдрому (гострий біль) переважають анатомічні, генетичні, фізіологічні чинники, то при хронічному болі переважають психологічні (афективні, когнітивні, поведінкові) та соціальні (гендерні, культурні, національні) чинники. З одного боку, біологічні чинники можуть ініціювати та моделювати емоційні порушення, а з іншого — психологічні зміни впливають на біологічні шляхом зміни продукції нейромедіаторів, гормонів, біохімічних процесів у головному мозку, а також на стан вегетативної нервової системи, змінюючи таким чином гомеостатичні та пристосувальні процеси в організмі [3, 5, 8, 11].

Отже, при аналізі будь-якого больового синдрому, в тому числі і вертеброгенного, потрібно враховувати чинники, механізми болю, інтенсивність, тривалість, а також уточнювати чинники, які полегшують або посилюють біль. До таких чинників відносяться вегетативні та психологічні особливості хворих. З огляду на тісні взаємозв'язки між емоційними та вегетативними показниками та роль вегетативної нервової системи в перебігу будь-якого захворювання дослідження співвідношення больового синдрому на різних етапах його перебігу, а також емоційних та вегетативних порушень є важливим у молодих осіб, які страждають на вертеброгенні гострі та хронічні больові синдроми з локалізацією в ділянці шиї та плечового пояса.

Мета дослідження: визначення вегетативно-емоційних особливостей у взаємозв'язку з вираженістю болю при гострих та хронічних вертеброгенних цервікаліях та цервікобрахіалях в осіб молодого віку.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилися 96 пацієнтів у віці від 18 до 35 років, які страждали на вертеброгенні больові синдроми в ділянках шиї та плечового пояса. Хворі були розподілені на дві групи відповідно до тривалості больового синдрому: перша група — 50 хворих із гострим болем, друга група — 46 пацієнтів, які страждали на хронічний біль. Тривалість больового синдрому становила в першій групі пацієнтів від 2 до 23 днів, у другій — від 3 до 18 місяців.

Протокол дослідження включав клініко-неврологічне дослідження, оцінку вираженості больового синдрому,

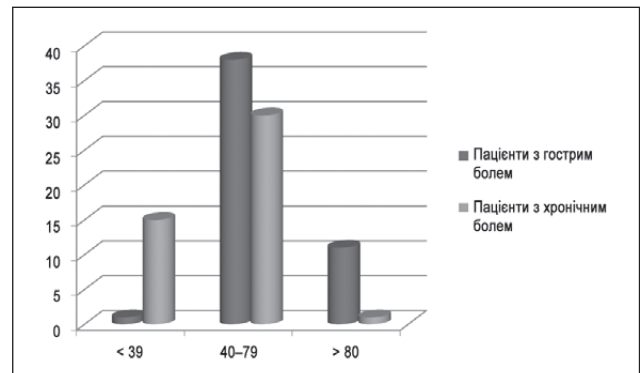


Рисунок 1. Інтенсивність больового синдрому за ВАШ (мм) у досліджуваних хворих

му, виявлення порушень діяльності вегетативної нервової системи та оцінку тривоги та депресії. Вираженість больового синдрому та об'єктивізація суб'єктивної реакції на біль визначалася за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) та опитувальника Мак-Гілла. Об'єктивна оцінка вираженості вегетативних дисфункцій проводилася за допомогою експертної схеми визначення вегетативних порушень у балах. Вивчення стану вегетативної регуляції проводилося за допомогою визначення стану вегетативного тону (ВТ), вегетативної реактивності (ВР) та вегетативного забезпечення (ВЗ) фізичної та емоційної діяльності [12, 13]. Для оцінки рівня реактивної та особистісної тривожності застосовувався тест Спілбергера — Ханіна, для визначення рівня депресії — опитувальник Бека [12, 13].

Результати

У пацієнтів першої та другої груп при клініко-неврологічному дослідженні виявлявся рефлекторний м'язово-тонічний (вертеброгенні цервікалія та цервікобрахіаля) синдром, що розвивався на тлі дегенеративно-дистрофічних та біомеханічних змін хребта у вигляді шийного сколіозу та гіперлордозу та асиметрії плечового пояса. При клініко-неврологічному обстеженні моторної та сенсорної сфери об'єктивних симптомів ураження не виявлено. Вертеброгенний чинник підтверджувався при нейровізуалізаційному дослідженні шийного відділу хребта (магнітно-резонансна томографія), під час якого визначалися протрузії міжхребцевих дисків в одному хребцево-руховому сегменті (ХРС) — у 35 пацієнтів, у двох ХРС — у 13 пацієнтів. На нашу думку, цікавим є факт, що при зіставленні локалізацій дегенеративно-дистрофічних проявів з інтенсивністю больового синдрому чи його локалізацією не було виявлено чітких закономірностей.

Крім того, у всіх пацієнтів виявлялися синдроми вегетативної дисфункції та емоційної лабільності різного ступеня вираженості.

Вираженість больового синдрому за ВАШ дещо відрізнялася у хворих, які мали гострий та хронічний больовий синдром. Так, гострий больовий синдром мав середній та високий ступінь вираженості за ВАШ, а хронічний — в основному середній та низький ступінь вираженості (рис. 1).

Таблиця 1. Результати суб'єктивного реагування на біль залежно від тривалості в молодих осіб, які страждають на вертеброгенні цервікалгії та цервікобрахіалгії

Показники (в балах)	Гострий больовий синдром (n = 50)	Хронічний больовий синдром (n = 46)
ΣPRI	25,0 ± 2,0	23,0 ± 2,0
ΣNWC	6	13
ΣPPI	4	4

Примітки: ΣPRI (Pain Rating index) — ранговий індекс болю; ΣNWC (Number of words chosen) — число вибраних дескрипторів (слів); ΣPPI (Preset pain intensity) — інтенсивність болю в момент дослідження.

Аналіз суб'єктивного реагування на біль показав наявність взаємозв'язку між суб'єктивними оцінками загальної інтенсивності больового синдрому та вираженістю афективних переживань, пов'язаних із наявністю хронічного болю (табл. 1).

Аналіз даних, наведених в табл. 1 щодо рангового індексу болю, який відображає загальну інтенсивність больового відчуття, показав, що загальна суб'єктивна інтенсивність больових переживань була більш вираженою у хворих із гострою фазою больового синдрому. Цей показник підтвердив результати ВАШ щодо вираженості больового синдрому. А підрахунок числа вибраних дескрипторів (слів), які відображають не тільки інтенсивність больового подразнення, а і його афективний та евалюативний компоненти, показав більш високе значення цього показника у хворих із хронічним болем. Можна припустити, що такий результат пов'язаний насамперед з емоційним сприйняттям болю, ніж з істинною його вираженістю. Разом із тим вираженість актуального больового відчуття була однаковою у групі пацієнтів як із гострим (ΣPRI = 4 бали), так і хронічним болем (ΣPRI = 4 бали). Очевидно, такі результати пов'язані з вищою інтенсивністю болю при гострому больовому синдромі та вищим суб'єктивним сприйняттям больового відчуття при хронічному больовому синдромі. Таким чином, отримані дані свідчать про роль емоційних порушень у формуванні як гострих, так і хронічних больових синдромів.

Тому наступним етапом стало детальне дослідження емоційних порушень, виявлених у досліджених пацієнтів.

Слід відзначити, що психологічний профіль пацієнтів, які страждали як на гострі, так і на хронічні вертеброгенні больові синдроми, характеризувався високими значеннями реактивної, особистісної тривожності та депресії (рис. 2).

Як свідчать дані рис. 2, рівень реактивної тривожності був вищим у пацієнтів із гострим больовим синдромом, ніж у пацієнтів, які страждали на хронічний біль, причому спостерігалася тенденція до зниження реактивної тривожності зі збільшенням тривалості больового синдрому (коефіцієнт кореляції $r = -0,28$). Показники депресії, навпаки,

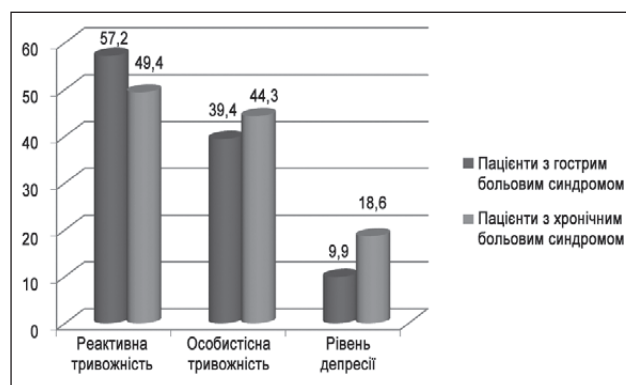


Рисунок 2. Порівняльна характеристика психологічних показників у пацієнтів із гострим та хронічним вертеброгенним больовим синдромом шийно-плечової ділянки (в балах)
Примітка: * — $p < 0,001$ між групами.

були вищими в пацієнтів із хронічним болем порівняно з гострим і також зростали зі збільшенням тривалості больового синдрому (коефіцієнт кореляції $r = 0,32$).

Зіставляючи рівень тривоги та болю, можна сказати про тенденцію до підвищення вираженості тривоги з підвищенням вираженості больового синдрому за ВАШ (коефіцієнт кореляції $r = 0,29$).

У всіх молодих осіб, які страждали на гострі та хронічні вертеброгенні больові синдроми шийно-плечової ділянки, був виявлений синдром вегетативної дисфункції. Вираженість вегетативної дисфункції за суб'єктивними критеріями у хворих із гострим больовим синдромом у середньому дорівнювала $29,2 \pm 3,6$, а з хронічним — $33,2 \pm 3,2$ ($p < 0,01$) (верхня межа норми — 15 балів). За об'єктивними вегетативними показниками середній бал становив відповідно $35,2 \pm 2,8$ та $39,6 \pm 2,6$ ($p < 0,01$) (верхня межа норми — 25 балів). При порівнянні з верхньою межею норми суб'єктивні симптоми перевищували її в 1,94 раза при гострому болю та у 2,21 раза — при хронічному, тоді як об'єктивні — відповідно в 1,4 та 1,58 раза.

Такі результати підтверджують роль емоційно-особистісних порушень у клінічному перебігу захворювання, особливо при хронічному болю. Крім

того, аналіз взаємозв'язку реактивної тривожності та суб'єктивних вегетативних порушень виявив чітку закономірність. Так, коефіцієнти кореляції пов'язували оцінку тривоги та бальну оцінку суб'єктивних проявів як при гострому ($r = +0,69$), так і хронічному ($r = +0,75$) болі. Позитивні кореляційні залежності були також виявлені для бальної оцінки суб'єктивних проявів вегетативних порушень та NWC (за даними опитувальника Мак-Гілла): $r = +0,61$ і $r = +0,71$ відповідно для гострого та хронічного болю, що також підтверджує роль емоційних порушень в оцінці больових та вегетативних відчуттів та взаємозв'язок вегетативних та емоційно-особистісних особливостей.

Вегетативний тонус у досліджуваних хворих у цілому характеризувався симпатичною спрямованістю вегетативних функцій, що підтверджувалося високою вірогідністю переважання симпатикотонії, високим індексом Кердо, коефіцієнтом Хільдебрандта. У частини пацієнтів (3,3 % хворих першої групи та 12 % — другої) вегетативний тонус був парасимпатично спрямованим. Результати дослідження вегетативного тону наведені в табл. 2.

Наявність симпатикотонії у досліджених хворих, очевидно, сприяла виникненню та посиленню м'язово-тонічного синдрому, оскільки симпатикотонія сприяє проведенню нервово-м'язового імпульсу. Як свідчать дані табл. 2, у пацієнтів із хронічним больовим синдромом симпатикотонія була більш вираженою, ніж при гострому болі. Крім того, частота загострень при хронічному болі в пацієнтів із симпати-

котонією була вищою, ніж при ваготонії, і становила відповідно $5,9 \pm 1,4$ та $3,1 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

Вегетативна реактивність за показником частоти серцевих скорочень у пацієнтів, які страждали на вертеброгенні больові синдроми в ділянці шийї та плечового пояса, характеризувалася зниженням парасимпатичних та підвищенням симпатичних впливів, що свідчило про порушення вегетативного гомеостазу та підтверджувало симпатичну спрямованість вегетативних функцій (табл. 3).

Дослідження вегетативного забезпечення фізичної та негативної емоційної діяльності показало, що адекватне ВЗД реєструвалося лише у 24 % пацієнтів першої групи та в 11 % другої групи.

Аналіз результатів дослідження дозволив виділити в пацієнтів наступні варіанти порушення ВЗД:

1. Надмірне забезпечення всіх видів діяльності, яке полягає не стільки в надлишковому прирості ЧСС, скільки в більш тривалому її поверненні до норми, що можна характеризувати як пролонгований характер надмірності. Такий варіант ВЗД характеризує напруження компенсаторних механізмів вегетативної нервової системи. Такий варіант частіше спостерігався в пацієнтів першої групи, ніж другої (40 та 19,5 % відповідно).

2. Швидке виснаження ВЗ емоційної діяльності частіше зустрічалося в пацієнтів другої групи (24 та 36,9 % відповідно), що поєднувалося з високим рівнем емоційних порушень.

3. Швидке виснаження ВЗ фізичної діяльності (22 і 32,6 %) було характерним для фізично неактивних

Таблиця 2. Характеристика вегетативного тону у пацієнтів, які страждали на гострий та хронічний біль у шийно-плечовій ділянці

Обстежені	Показники ($M \pm m$)							
	Рс, %	Рп, %	ЧСС	ЧД	САТ	ДАТ	КХ	ВІ
Гострий біль, n = 50	$68,9 \pm 10,4$	$31,1 \pm 10,5$	$78 \pm 2^*$	$18,0 \pm 1,5$	133 ± 5	$89 \pm 2^*$	3,2	$+3,4^*$
Хронічний біль, n = 46	$75,5 \pm 10,5$	$24,5 \pm 10,4$	$82 \pm 2^*$	$19,1 \pm 1,3^*$	$138 \pm 4^*$	$91 \pm 2^*$	3,0*	$+2,9^*$
Контроль, n = 30			72 ± 4	$17,1 \pm 1,2$	126 ± 4	82 ± 4	4,2	0

Примітки: Рс — імовірність переважання симпатичного тону; Рп — імовірність переважання парасимпатичного тону; ЧСС — частота серцевих скорочень; ЧД — частота дихання; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; КХ — коефіцієнт Хільдебрандта; ВІ — вегетативний індекс Кердо; * — $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 3. Результати дослідження частоти серцевих скорочень у пробах на вегетативну реактивність ($M \pm m$)

Групи досліджених	Око-серцева проба	Синокаротидна проба
Контрольна	$-4,50 \pm 2,11$	$-5,10 \pm 2,35$
Перша (пацієнти з гострим больовим синдромом) (n = 50)	$-4,20 \pm 1,65$	$-4,80 \pm 1,49$
Друга (хворі з хронічним больовим синдромом) (n = 46)	$-2,80 \pm 1,65^*$	$-2,90 \pm 1,70^*$

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з контролем та хворими з гострим болем.

пацієнтів і поєднувалося з депресивними порушеннями.

4. Недостатнє ВЗД (фізичної та емоційної) було більш характерним для пацієнтів із хронічним болем (зустрічалось у 4 та 11 % хворих відповідно першої та другої груп) та свідчило про виснаження компенсаторних вегетативних механізмів.

Таким чином, у всіх обстежених хворих спостерігалось погіршення регуляції гомеостазу та гомеокінезу. У молодих осіб, які страждають на гострі та хронічні вертеброгенні больові синдроми шийно-плечової локалізації, дослідження ВТ, ВР і ВЗД виявили вегетативну активацію незалежно від тривалості хвороби. Вегетативна активація поєднувалася з емоційними порушеннями та була зумовлена як підвищенням ерготропних, так і недостатністю трофотропних механізмів. У цілому вегетативна дисфункція характеризувалася симпатикотонією, перекрученими гомеостатичними реакціями та порушенням механізмів вегетативного забезпечення. Причому для пацієнтів із гострим больовим синдромом характерною була надмірність ВЗД, а з прогресуванням захворювання (хворі з хронічним болем) спостерігалось виснаження саме гомеокінетичних механізмів, що свідчило про декомпенсацію та поєднувалося з підвищенням рівня депресії.

Отримані дані свідчать про суттєвий вплив вегетативної дисфункції на патоморфоз захворювання та необхідність корекції вегетативних порушень при комплексному лікуванні хворих, які страждають на больові синдроми вертеброгенного генезу. Саме такі можливості мають немедикаментозні методи терапії, а саме рефлексотерапія, мануальна терапія, кінезіотерапія, психотерапія, лікувальна гімнастика, біологічний зворотний зв'язок тощо, які останніми роками ввійшли в стандарти лікування дорсалгій та мають особливості використання при гострому чи хронічному больовому синдромі [14]. Ураховування стану вегетативної нервової системи в поєднанні з психоемоційними порушеннями, без сумніву, буде сприяти оптимізації лікування та реабілітації хворих із вертеброгенними больовими синдромами. За результатами дослідження можна також припустити, що корекцію вегетативних дисфункцій доцільніше розпочинати на етапі гострого больового синдрому для запобігання виснаженню вегетативної регуляції гомеостазу та гомеокінезу, що може сприяти трансформації гострого болю в хронічний.

Висновки

1. У молодих осіб, які страждають на вертеброгенні гострі та хронічні больові синдроми в ділянці шії та плечового пояса, виявляється синдром вегетативної дисфункції в поєднанні з тривожними та депресивними порушеннями, частота та вираженість яких залежать від тривалості болю та впливають на сприйняття больових відчуттів.

2. Вегетативні дисфункції характеризувалися порушенням вегетативного тону, вегетативної регуляції

гомеостазу та гомеокінезу, що виявлялося в симпатикотонії, недостатніх гомеостатичних реакціях, більш виражених при хронічному болі, та надмірному (при гострому больовому синдромі) або недостатньому (при хронічному) вегетативному забезпеченні фізичної та емоційної діяльності, що свідчило про виснаження гомеокінетичних механізмів та декомпенсацію вегетативної регуляції при хронічному болі.

3. Визначення вегетативної регуляції є важливим при плануванні комплексного лікування молодих осіб, які страждають на вертеброгенні гострі та хронічні больові синдроми в ділянці шії та плечового пояса.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Santoro D., Bellinghieri G., Savica V. Development of the concept of pain in history. *J. Neurol.* 2011. 24(17). 133-6.
2. Данилов А., Данилов А. Боль. М., 2012. 344 с.
3. Крыжановский Г.Н. Центральные механизмы патологической боли. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 1999. 12. 4-7.
4. Ван Роенн Дж.Х., Пейс Дж.А., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли. М.: Бинон, 2012. 494 с.
5. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
6. Александровский Ю.А., Яхно Н.Н., Аведисова А.С. Психиатрические, психологические и неврологические характеристики больных с хроническими болями в спине. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2002. 103(4). 26-31.
7. Merkskey H., Bogduk N. (eds). Classification of chronic pain: descriptions of chronic painsyndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994. 53-56.
8. Turk D.C. Physiological and psychological bases of pain. In: *Handbook of health psychology.* NJ: Erlbaum, 2000. 117-138.
9. Treede D., Rief W., Barke A. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015. 156(6). 1003-7.
10. Данилов Ал.Б. Современные подходы к лечению хронической боли: биопсихосоциокультурная модель. *Лечение заболеваний нервной системы.* 2013. 1(11). 15-21.
11. Кукушкин М.Л. Патологические механизмы болевых синдромов. *Боль.* 2003. 1(1). 5-12.
12. Данилов А.Б., Вейн А.М. Методы исследования боли. В кн.: *Боль и обезболивание.* М.: Медицина, 1997. 27-45.
13. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний. *Справочник врача. Невролог.* 2010. 65-74.
14. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Int. Med.*, 2017. 4 Apr.

Отримано/Received 13.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2020 ■

Куфтеріна Н.С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Вертеброгенная боль шейно-плечевой локализации у лиц молодого возраста:
некоторые психоэмоциональные особенности и состояние вегетативных функций**

Резюме. В статье приведены результаты сравнительного исследования психоэмоционального, вегетативного статуса и выраженности болевого синдрома у 96 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет, страдающих острыми (50 человек) и хроническими (46 пациентов) вертеброгенными болевыми синдромами в области шеи и плечевого пояса. Нами установлено, что у исследуемых больных был синдром вегетативной дисфункции с нарушениями вегетативного гомеостаза и гомеокинеза. Вегетативный дисбаланс проявлялся в симпатической направленности вегетативных функций при исследовании вегетативного тонуса и недостаточных гомеостатических реакциях, выявленных при исследовании проб на вегетативную реактивность, которые были более выраженными у больных,

страдающих хронической болью. Вегетативное обеспечение физической и эмоциональной деятельности оказалось преимущественно избыточным (при остром болевом синдроме) или преимущественно недостаточным (при хроническом), что свидетельствовало об истощении гомеокинетических механизмов и декомпенсации вегетативной регуляции при хронической боли. Вегетативная дисфункция сочеталась с тревожными и депрессивными нарушениями, частота и выраженность которых зависела от длительности боли и влияла на ее восприятие.

Ключевые слова: острые и хронические вертеброгенные цервикалгии; цервикокраниалгия; вегетативная дисфункция

N.S. Kufferina

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

**Vertebrogenic pain of the cervicobrachial localization in young people:
some psycho-emotional features and state of autonomic regulation**

Abstract. The article presents the results of a comparative study of the psycho-emotional, autonomic status and severity of pain in 96 patients aged 18 to 35 years, suffering from acute (50 people) and chronic (46 individuals) vertebrogenic pain syndromes in the neck and shoulder area. We detected a syndrome of autonomic dysfunction with impaired autonomic homeostasis and homeokinesis in the studied patients. Autonomic imbalance manifested itself in the sympathetic orientation of autonomic functions in the study of autonomic tone and inadequate homeostatic reactions identified in the study of samples for autonomic reactivity, which were more

pronounced in patients suffering from chronic pain. Autonomic provision of physical and emotional activity turned out to be predominantly excessive (in acute pain syndrome) or predominantly insufficient (in chronic), which indicated the depletion of homeokinetic mechanisms and decompensation of autonomic regulation in chronic pain. Autonomic dysfunction was combined with anxiety and depressive disorders, the frequency and severity of which depended on the duration of pain and influenced its perception.

Keywords: acute and chronic vertebrogenic cervicalgias; cervicocranialgia; autonomic dysfunction

УДК 616.832-004.2-092.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215141>

S.R. Bandrivska, Yu.B. Pravak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Evaluation of the quality of life in patients with multiple sclerosis

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is the best known and widespread demyelinating disease of the nervous system. About 3 million people suffer from MS in the world (about 0.5–1 ‰) and about 20,000 in Ukraine. It is among the “four horsemen of the neurological apocalypse” due to its medical and social implications. The disease ranks second among the disabled patients of working age and is accompanied by the acute neuropsychological changes, which manifest themselves in the abnormal behavior. The use of drugs of pathogenetic and symptomatic therapy, including the remedies that slow the progression of the disease, allows increasing the life expectancy of most patients with MS. However, there are several non-motor factors that change during the course of the disease, modifying the patient’s self-perception, professional, and social qualities. Such people are often prone to depression and anxiety, they are emotionally unstable and prone to frequent and sudden mood swings. An integral indicator of the physical, psychological, emotional, and social functioning of a patient with MS is the quality of life. The research provides an evaluation of the quality of life in MS patients with disability.

Keywords: multiple sclerosis; quality of life; disability; depression; anxiety; stress

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the best known and widespread demyelinating disease of the nervous system [1]. About 3 million people suffer from MS in the world (about 0.5–1 ‰) and about 20,000 in Ukraine. It is among the “four horsemen of the neurological apocalypse” due to its medical and social implications [2]. The disease ranks second among the disabled patients of working age and is accompanied by the acute neuropsychological changes, which manifest themselves in the abnormal behavior. The use of drugs of pathogenetic and symptomatic therapy, including the remedies that slow the disease progression, allows increasing the life expectancy of most patients with MS [3]. However, the study results demonstrate a limited influence of neurological impairment on the perceived quality of life, while age and depressive symptoms have a major influence [4, 5]. Moreover, there are several other non-motor factors that change during the course of the disease, modifying the patient’s self-perception, professional, and social qualities. People suffering from MS are often prone to depression and

anxiety, they are emotionally unstable and prone to frequent and sudden mood swings. Researches inform that MS-associated fatigue and depression are common treatable features of MS, which could also impact the quality of life, irrespective of the physical disability [6, 7]. The reason for this wide range of cognitive impairments could be due to variations in the clinical backgrounds [8]. The patients need regular follow-up evaluations with a focus on non-motor problems and to be offered the best treatment available at that moment [9]. At the same time, the impact of treatment on the quality of life is poorly understood [10]. The evaluation of the quality of life, as an integral indicator of the physical, psychological, emotional, and social functioning of a patient with MS, gives a better understanding of causative factors that affect the physical and mental health of a patient with MS. Consequently, the studies have to emphasize newer MS management solutions that may have not reached their full potential yet [11].

Purpose of the study: evaluation of the quality of life in patients with MS with long-term pain syndrome/disability.

Materials and methods

The study was conducted at the Department of Neurology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, based on the 1st, 2nd, 4th neurological departments of Ternopil Regional Municipal Neuropsychiatric Hospital in 2019–2020. Twenty-five patients (men — 11, women — 14) with MS were examined. The average age of the patients was 37 ± 17 years, the duration of the disease at the moment of the examination was 9.44 ± 10.56 years.

The clinical and neurological research methods were used to collect complaints, study the medical history, conduct objective examination to determine the neurological status. The diagnosis in patients with multiple sclerosis is reliable and established using international criteria (McDonald, 2005 and 2017) and is based on neuroimaging data (magnetic resonance imaging). The neurological deficit was established according to the Functional System scale; the degree of disability was determined by the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

The classification of patients with MS was based on the clinical form, type of the course, stage, and duration of the disease, disability degree.

Depending on the type of the course, the patients with MS were divided into 3 groups. There were 18 patients with a relapsing-remitting course of MS, 4 with a primary progressive course, 3 with a secondary progressive course.

Twenty-one patients with a relapsing-remitting course were diagnosed with the acute stage of MS, 4 patients had a remission.

The degree of disability was assessed on the EDSS, which contains criteria for evaluating the visual, stem, pyramidal, cerebellar, sensory, pelvic function, brain function, and mobility of a patient. The assessment range is 10 points, where 0 means normal (no disability), 10 means death.

Disability of patients has 3 stages: mild (from 1 to 3.0 points), moderate (3.5–5.5 points), severe (over 6.0).

Analyzing possible risk factors, which accompany the beginning of the MS, it was found that most patients indicated the emotional stress and infection (influenza virus disease, Lyme disease, Botkin's disease): in each of both groups, there were 7 (28 %) patients. Three (12 %) patients noticed the link with birth, 2 (8 %) patients — excessive physical work, and 2 (8 %) patients — traumatic brain injury. Four (16 %) MS patients denied the appearance of any factor, which preceded the onset of the disease.

The quality of life was assessed by non-specific questionnaire Short Form 36 Health Survey (SF-36), which consists of 11 chapters, the result is shown in scores on 8 scales: General Health — evaluation of the patient's general health state at the moment and during the treatment; Physical Functioning reflects the degree of influence of physical activity on the quality of life of the patient; Role-Physical — the impact of the physical condition on the quality of life, work performance or other daily activities; Role-Emotional — the impact of emotional state on the quality of life, work or other daily activities; Social Functioning — the influence of the physical or emotional state on the limitation of social activity; Bodily Pain — the pain intensity and its effect on the ability to engage in daily activities; Vitality — vital activity; Mental Health — self-assessment of mental health. Evaluation of each scale ranges between 0 and 100, where 100 means complete health. These scales form two indicators: physical component and the psychological component of health.

Statistical data processing was performed using the methods of variation statistics and correlation analysis. The SF-36 Health Survey Reference Kit statistical software package was used to process the SF-36 scales.

Anxiety and depression were assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale by Zigmond A.S., Snaith R.R. (HADS), where 0–7 points — normal status (lack of reliable symptoms of anxiety and depression), 8–10 — subclinical anxiety/depression, 11 points and more — clinically overt anxiety and depression.

Results and discussion

The comparison of the degree of disability of patients with MS and the physical component of the SF-36 scale (Table 1) demonstrated that the relationship between the investigated features is inverse, the strength of correlation on the Chaddock scale is noticeable, the correlation coefficient (r) is -0.629 . At the same time, the results of the study of the EDSS index and the psychological component of the SF-36 showed that the correlation coefficient (r) was 0.162, the relationship between the studied traits was straight, and the strength of correlation on the Chaddock scale is weak.

Nine patients with subclinical manifestations of anxiety and depression on the HADS showed the following data: eight of them presented with mild disability by

Table 1. The relationship between the degree of disability and components of the SF-36 scale

SF36	EDSS 1–3.0	EDSS 3.5–5.5	EDSS > 6.0
Physical Examination	53.5 ± 28.5	69.5 ± 44.5	25 ± 20
Role-Physical	12.5 ± 87.5	32.5 ± 67.5	10 ± 15
Bodily Pain	53.6 ± 30.4	66.3 ± 25.3	65.6 ± 57.6
General Health	61.5 ± 31.5	64.4 ± 4.4	60.2 ± 40.2
Vitality	44.5 ± 24.5	57 ± 22	66 ± 21
Social Functioning	61.25 ± 26.25	68.2 ± 19.3	85.0 ± 22.5
Role-Emotional	33.33 ± 33.33	50.0 ± 49.9	20 ± 75
Mental Health	48.4 ± 28.4	52.8 ± 20.8	55.2 ± 36.8

EDSS, one with the average degree of disability by EDSS. Two patients experienced clinically overt symptoms of anxiety and depression on the HADS, they both had a severe disability by EDSS. Statistically, the dependence is following: the correlation coefficient (r) is 0.913, the relationship between the studied traits is straight, the strength on the Chaddock scale is quite high, the Student's t -test is 6.697, and the dependence of the traits is statistically significant ($p < 0.001$). Among 7 patients, citing the stress as a provoking factor of the disease, the subclinical manifestations of anxiety and depression were detected only in 2 individuals.

In patients with severe anxiety and depression (sub-clinical and clinical), the evaluation of the physical and psychological health component showed the following: between the HADS index and the physical health component of the SF-36 scale the correlation coefficient (r) is -0.597 , the relationship between the studied traits is inverse, the strength of correlation on the Chaddock scale is noticeable. The correlation coefficient of the HADS index and the psychological component of health (r) is -0.213 , the relationship between the studied traits is the opposite, the strength of correlation on the Chaddock scale is weak.

Conclusions

1. Disability is directly related to the physical dysfunction of a patient, but may not affect his mental status, including the role-functioning (maternity, family relationships, professional activities) that is caused mostly by the emotional state, social and vital activity.

2. The physical component of the quality of life significantly influences the neuropsychological status of patients, including the level of anxiety and depression. This can be explained by significant problems with self-care, daily routine, and physical work in patients with a high-degree disability on the EDSS, which significantly impairs self-esteem and proper perception of their condition.

3. Background stress, which is considered by patients to be a provoking factor for the development of the disease, is not a risk of anxiety and depression in the future. In opposite to previous, the severity of disability in most cases leads to psychological asthenization.

4. Thus, all parameters, which affect the quality of life of patients, can be divided into those, which can be modified and can't be modified. Factors, which are modified, can be adjusted (for example, we can treat depres-

sion, asthenia, anxiety, improve the social adaptation of patients), thereby improving the quality of life of patients. Other factors, such as the gender of a patient, severity, and number of exacerbations of the disease per year, degree of disability, impact the patient's quality of life to a lesser extent.

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.

References

1. Ulitsky L.A., Chukhlovina M.L. *Diagnosis of nervous diseases*. 2001. P. 372.
2. Chuprina G.M. *Multiple sclerosis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, differential diagnosis, treatment (clinical lecture)*. *Eastern European Neurological Journal*. 2017. 5. P. 27-37.
3. Sokolova L.I. *Multiple sclerosis: key signs and treatments*. *III International Conference: Advances in Neurology*. April 11–13, 2019.
4. Sharov D.A. *Integral assessment of quality of life of patients with multiple sclerosis*. *Neuroimmunology*. 2009. 1. P. 105-106.
5. Schwartz C.E., Foley F.W., Rao S.M., Bernardin L.J., Lee H., Genderson M.W. *Stress and Course of Disease in Multiple Sclerosis*. *Behavioral Medicine*. 1999. 25. 3. P. 110-116. doi: 10.1080/08964289909596740.
6. Janardhan V., Bakshi R. *Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression*. *Journal of the neurological sciences*. 2002. 205 (1). P. 51-58.
7. Beiske A.G., Svensson E., Sandanger I., Czujko B., Pedersen E.D., Aarseth J.H., Myhr K.M. *Depression and Anxiety amongst Multiple Sclerosis Patients*. *European Journal of Neurology*. 2008. 15. P. 239-245. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02041.x.
8. Masaaki Niino, Yusei Miyazaki. *Cognitive impairment as one of the important nonmotor symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2019. Vol. 10, Issue 3. doi: 10.1111/cen3.12528.
9. Beiske A.G. *Non-motor symptoms in multiple sclerosis*. *Doctoral thesis, University of Oslo*, 2009.
10. Gusev E.I., Boyko A.N. *Multiple sclerosis: achievements of the decade*. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007. 4. P. 4-14.
11. Schmidt T.E. *Pathogenetic treatment of multiple sclerosis*. *Medical Council*. 2010. 9–10. P. 74-79.

Received 26.01.2020

Revised 09.02.2020

Accepted 24.02.2020 ■

Бандрівська С.Р., Правак Ю.Б.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

Оцінка якості життя в пацієнтів із розсіяним склерозом

Резюме. Розсіяний склероз (РС) є найбільш відомим і поширеним по всій земній кулі демієлінізуючим захворюванням нервової системи. На РС хворіє близько 3 млн дорослого населення планети (приблизно 0,5–1%) та близько 20 тис. в Україні. Це захворювання входить до числа так

званих «чотирьох вершників неврологічного апокаліпсису» за своїми медичними й соціальними наслідками. Захворювання посідає друге місце за частотою в пацієнтів працездатного віку з інвалідизацією, супроводжується психоемоційними змінами, що проявляються поведінковими

порушеннями. Препарати патогенетичної і симптоматичної терапії дозволяють уповільнити прогресування хвороби, збільшити тривалість життя більшості хворих на РС. Проте є цілий ряд немоторних чинників, що змінюються під час захворювання, впливають на самосприйняття пацієнта, його професійні та соціальні якості. Такі люди часто схильні до депресії та тривожності, вони емоційно нестабільні та

схильні до частих та різких перепадів настрою. Інтегральним показником фізичного, психологічного, емоційного й соціального функціонування хворого на РС є якість життя. У дослідженні оцінювали якість життя у хворих на РС з інвалідністю.

Ключові слова: розсіяний склероз; якість життя; інвалідизація; депресія; тривожність; стрес

Бандривская С.Р., Правак Ю.Б.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», г. Тернополь, Украина

Оценка качества жизни у пациентов с рассеянным склерозом

Резюме. Рассеянный склероз (РС) является наиболее известным и распространенным по всему земному шару демиелинизирующим заболеванием нервной системы. РС болеет около 3 млн взрослого населения планеты (приблизительно 0,5–1 ‰) и около 20 тыс. в Украине. Данная патология входит в число так называемых «четырёх всадников неврологического апокалипсиса» по своим медицинским и социальным последствиям. Заболевание занимает второе место по встречаемости среди пациентов трудоспособного возраста с инвалидизацией, сопровождается психоэмоциональными изменениями, которые проявляются поведенческими нарушениями. Препараты патогенетической и симптоматической терапии позволяют замедлить прогрессирование

болезни, увеличить продолжительность жизни большинства больных РС. Однако есть целый ряд немоторных факторов, изменяющихся во время заболевания, которые влияют на самовосприятие пациента, его профессиональные и социальные качества. Такие люди часто склонны к депрессии и тревожности, они эмоционально нестабильны и подвержены частым и резким перепадам настроения. Интегральным показателем физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного РС является качество жизни. В исследовании оценивали качество жизни у больных РС с инвалидностью.

Ключевые слова: рассеянный склероз; качество жизни; инвалидизация; депрессия; тревожность; стресс

Thomas Platz

Prof. Dr. med., Medical Director of Research, BDH Federal Association for Rehabilitation. Director of AG Neurorehabilitation, Greifswald University Hospital. President of the German Neurorehabilitation, DGNR, Head Education Committee. Chair SIG Clinical Pathways, World Federation for NeuroRehabilitation, WFNR

Реабілітація функції верхньої кінцівки після інсульту, заснована на даних доказової медицини: огляд

Чи призводить використання різних програм і різних «доз» реабілітаційних заходів у пацієнтів із парезом верхньої кінцівки в результаті інсульту до зменшення парезу, покращання активних рухів, м'язової сили й активності у верхній кінцівці? Це питання розглядається в даній статті.

Існують різноманітні варіанти лікування, які можна застосувати у випадку парезу нижньої кінцівки після інсульту [1, 4]. На додаток до складових терапії важливу роль у прийнятті клінічного рішення також відіграють інші аспекти, такі як організація і «дозування» лікування [3].

Ця стаття пропонує увазі клініцистів огляд висновків, які можна зробити із сучасних знань про клінічну ефективність. Стаття ґрунтується на доказах, що наведені в настановах S3 «Реабілітаційне лікування парезу верхньої кінцівки після інсульту», які були розроблені декількома асоціаціями експертів під керівництвом Німецького товариства нейрореабілітації (DGNR) і в яких розглядається така проблема: «Чи призводить реабілітаційна терапія (наприклад, фізіотерапія, ерготерапія, голкорексфлексотерапія, електростимуляція, робототерапія, біологічна терапія, медикаментозна терапія), яка застосована в різних «дозах» (наприклад, різної тривалості) або має різний склад, до зменшення парезу, покращання активних рухів і м'язової сили, а також покращання активності у верхній кінцівці в пацієнтів із парезом руки в результаті інсульту?»

Дослідження. Докази із рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) — це клінічна наукова інформація, яка, швидше за все, дозволяє виконати вірогідне оцінювання. Систематичні огляди (СО) узагальнюють дані з наявних доступних РКД і за допомогою метааналізів, у яких аналізуються ефективність в різних дослідженнях із точки зору статистики, можуть визначити сучасний стан науки щодо знання терапевтичних ефектів і їх сили.

Настанови. Відповідно у настановах проводиться систематичний пошук даних РКД і СО, виконується їх критична оцінка й формулюються рекомендації для клінічної практики, засновані на доказах [2]. Настанови вже майже завершено; незабаром очікується їх публікація Асоціацією наукових медичних товариств Німеччини (AWMF) (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html). Настанова має обсяг понад 270 сторінок. Отже, неможливо передрукувати їх вміст у повному обсязі. Слід спробувати зробити резюме ключових аспектів, заснованих на доказах, для використання їх у клінічній практиці. Висновки, наведені тут для клінічної практики, не є офіційно узгодженими рекомендаціями з настанови. Читачам рекомендується більш детально ознайомитися з оригінальним текстом настанови й вибрати з неї для себе конкретні рекомендації.

Методологія

На початку, а потім упродовж останніх років — повторно проводився систематичний пошук рандомізованих контрольованих досліджень і систематичних оглядів, включно з рандомізованими контрольованими дослідженнями, присвяченими проблемі, для вирішення якої створюється настанова. Останній систематичний пошук датується липнем 2017 року.

Після вибору літературних джерел із використанням критеріїв включення й виключення спочатку оцінювали обґрунтованість окремих посилань за допомогою стандартизованого списку. Потім з окремих публікацій були вилучені найважливіші дані щодо проблеми, яка розглядається в настанові, і за кожним окремим посиланням виконувалася оцінка наслідків для клінічної практики, які випливають із цих даних. Для різних літературних джерел було створено синопсис, що відображає всі рандомізовані контрольовані дослідження й систематичні огляди, включаючи окремі втручання, разом із їх результата-

ми, з одного боку — у вигляді таблиць із доказовою базою, а з іншого — у вигляді текстового резюме.

Потім рекомендації були введені в настанову на основі цього резюме, огляду результатів щодо форми втручання або розгляду певних питань щодо реабілітації верхньої кінцівки. Виходячи з рекомендації, важливо було враховувати підгрупу хворих на інсульт із паралічем верхньої кінцівки, іншими словами, пацієнтів з ураженням легкого, середнього та важкого ступеня, і/або термін призначення лікування після інсульту (одразу чи пізніше), а також з'ясувати, при якому ступені тяжкості інсульту і при якому виді лікування який ефект і яка мета можуть бути досягнуті. При цьому якість доказів оцінювалася за системою GRADE, потім занотовувалися рекомендації і її ступінь, огляд ефектів і якості доказів. У повній текстовій версії настанови це спочатку надається у вигляді довгого тексту; наприкінці цього тексту міститься огляд рекомендацій, що охоплюють близько 20 сторінок.

Як зазначалося вище, тут неможливо відтворити рекомендації 1 : 1, однак для клінічної практики слід надати огляд важливих висновків із доказів.

Результати

Ситуація щодо досліджень і якості цих досліджень

У результаті систематичного пошуку літератури в PubMed і Кокранівській бібліотеці вибрано загалом 411 рандомізованих контрольованих досліджень, які можуть бути використані для процесу обробки доказів, і 114 систематичних оглядів. Методологічна якість включених досліджень була переважно доброю, при цьому несуттєва частка публікацій була оцінена як такі, що мають недостатню внутрішню вірогідність. Однак навіть у рандомізованих контрольованих дослідженнях з адекватною методологією дуже часто спостерігалися слабкі місця в деталях, що впливали на інтерпретацію. Це іноді пов'язано з порівняннстю групи втручання й контрольної групи на початку дослідження, а також із тим, що часто не всі учасники досліджуваної групи оцінювались так, як планувалося спочатку (не було аналізу щодо «наміченого лікування»). Часто ефекти оцінювали лише в кінці втручання, а стійкі ефекти терапії не були задокументовані після періоду без лікування. Також часто не були задокументовані побічні ефекти.

Проте вражає наявність великої кількості рандомізованих контрольованих досліджень, а також систематичних оглядів і метааналізів стосовно проблеми реабілітації верхньої кінцівки після інсульту. Навіть якщо докази виділяють слабкі місця, все ще існує дуже велика база даних із первинними (достатніми) якісними дослідженнями (рандомізоване контрольоване дослідження) і, отже, існує можливість широкого створення рекомендацій, заснованих на доказах.

Інтенсивність і види організації

Якщо бажано прискорити відновлення активності верхньої кінцівки в пацієнтів із підгострим інсультом, доцільно проводити специфічну терапію протя-

гом 30 хвилин на день. Специфічне щоденне дво- або тригодинне тренування верхньої кінцівки може привести до підвищення ефективності селективних рухів та активності в ній. На пізніх фазах післяінсультного періоду залежно від індивідуальних цілей лікування для удосконалення функцій може бути доцільним структуроване повторне тренування 90–270 хвилин на тиждень.

Лікування не обов'язково повинно бути єдиним застосованим методом. Іншими варіантами є кругове тренування в малих групах, індивідуальне тренування, у тому числі вдома, якщо воно добре структуроване й відбувається під регулярним терапевтичним наглядом. Також можна використовувати варіанти телереабілітації. Крім того, корисним додатком може стати навчання медперсоналу або членів родини й надання їм певних вказівок щодо проведення терапії.

Лікування без застосування пристроїв

Реабілітаційне лікування верхньої кінцівки, що спрямоване на покращання функції та активності, повинно включати активні тренування. Це можливо при білатеральному тренуванні, хоча його переваги не можна було продемонструвати.

Тренування, що сфокусоване на ураженні в контексті базового тренування верхньої кінцівки, повинно включатися в комплекс лікування, який пропонується в підгострій стадії інсульту пацієнтам із тяжким паралічем, якщо метою є досягнення покращання селективної рухливості. У пацієнтів із легким парезом верхньої кінцівки в підгострій стадії інсульту слід включати тренування здатності руки, щоб підвищити функціонування сенсорно-моторної системи, якщо лікування фокусується саме на цьому.

Завдання-специфічне тренування, у якому вправи завжди виконуються в контексті повсякденних завдань, демонструє статистично стабільний ефект щодо функції руки й кисті, хоча він варіює в різних дослідженнях і не завжди може характеризуватися як безпечний. Отже, таке тренування є варіантом терапії, якщо за мету поставлено покращання активності верхньої кінцівки.

Когнітивне сенсорно-моторне тренування за Perfetti також можна проводити в пацієнтів із тяжким парезом верхньої кінцівки в гострому періоді інсульту з метою покращання активності верхньої кінцівки.

Наступним варіантом є функціональне силове тренування, завданням якого є цілеспрямований розвиток сили.

У процесі дзеркальної терапії пацієнт робить рухи неураженою (або менш ураженою) рукою і спостерігає це в дзеркалі, уявляючи, що паралізована рука теж виконує рухи в повному обсязі. Дзеркальна терапія рекомендується пацієнтам із помірним парезом верхньої кінцівки в підгострому й віддаленому періоді інсульту, якщо є бажання покращити рухливу функцію руки, і якщо цей метод застосовується, він має проводитися як самостійне тренування під наглядом.

Так само може бути запропоноване ментальне самотійне тренування, при якому пацієнт згодом подумки повторює вправи, які він виконував ураженою верхньою кінцівкою.

У пацієнтів, які могли б користуватися функцією верхньої кінцівки, але не роблять цього спонтанно, іншими словами, демонструють «вивчене невикористання», для досягнення більш широкого залучення ураженої руки до повсякденної діяльності може бути корисна терапія, що індукує рухи, або індукована обмеженням рухова терапія (СІМТ), якщо є можливість організувати її проведення.

Безмоторні, механічні терапевтичні пристрої

Існує цілий спектр пристроїв, які можна використовувати для реабілітації верхньої кінцівки. Безмоторні пристрої підтримують пацієнта в практиці повторних рухів рукою. До них належать «BATRAC: білатеральне тренування верхніх кінцівок із ритмічним слуховим сигналом» або Reha-Slide, також відомий як Nudelholz (скалка), ергометр для рук та інші пристрої. Їх можна запропонувати пацієнтам, особливо з тяжким паралічем верхньої кінцівки в підгострій стадії інсульту, для підтримки активної функції кисті й руки.

Також пристрої, які використовують додаток віртуальної реальності, можна використовувати в реабілітаційному закладі або для самотійних тренувань в домашніх умовах для покращання вибіркової рухливості або вимірювання активних рухів.

Робототерапія верхньої кінцівки

У разі тяжкого паралічу, особливо в підгострому періоді інсульту, робототерапія, якщо є можливість її використовувати, є корисним доповненням до лікування. Робототерапія верхньої кінцівки може забезпечити технічну підтримку пацієнтів під наглядом, і вони можуть практикувати виконання конкретних рухів, які вони в іншому випадку не зможуть зробити самотійно, з високою частотою їх повторення. Залежно від пристрою можна тренувати рухи в плечовому й ліктьовому суглобах, рухи в передпліччі та зап'ясті чи пальцях. Робототерапія верхніх кінцівок також може використовуватися у віддаленому періоді інсульту.

Електростимуляція

Нейром'язова електростимуляція, при якій безпосередньо стимулюються периферичні нерви та м'язи, пов'язана з вольовою активністю через електроміографічний тригер і являє собою додаткову технічну можливість лікування груп м'язів верхніх кінцівок навіть у разі тяжкого паралічу. Загалом дані є широкими, але все ще слабкими, тому лікування за допомогою електростимуляції розглядається як варіант.

Особлива увага приділяється нейром'язовій електростимуляції плечових м'язів у підгострій стадії інсульту з метою лікування або профілактики підвищеної або для лікування розгиначів зап'ястя та пальців у

разі тяжкого неповного паралічу кисті й пальців, якщо це можливо, із ЕМГ-тригером. Пацієнтам із тяжким неповним паралічем кисті, але принаймні частково збереженими проксимальними руховими навичками з функцією руху і утримання може бути запропонована функціональна багатоканальна електростимуляція (FES), яка дозволяє виконувати рухи, що імітують стискання й розтискання під час електростимуляції, щоб практикувати повсякденну активність з метою покращання дистальної селективної рухливості (руки й пальці).

При електростимуляції в цілому необхідно враховувати конкретні протипоказання, пов'язані з використанням даного пристрою.

Неінвазивна стимуляція мозку

Повторна транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS). У клінічних дослідженнях як інгібуюча низькочастотна rTMS («низька частота») ураженої півкулі, так і збуджуюча rTMS («висока частота») ураженої півкулі продемонстрували стійкий позитивний терапевтичний ефект помірної клініко-релевантної сили. Результат виявився найкращим при використанні цих методик у гострому періоді інсульту й найсильнішим — у дослідженнях, де було проведено п'ять сеансів цієї терапії. Ці результати характерні для пацієнтів із легким і помірним паралічем верхньої кінцівки. На основі цих доказів рекомендація щодо клінічного застосування даної методики в підгострому періоді інсульту є виправданою, а у віддаленому періоді вона розглядається як варіант. Також треба брати до уваги стандарти безпеки, протипоказання й аспекти законодавства щодо лікарських засобів.

Транскраніальна терапія прямим струмом (rDCS). У пацієнтів у підгострому й віддаленому періодах інсульту з помірним і тяжким паралічем верхньої кінцівки у випадку загально нестабільних варіабельних позитивних аспектів терапії не рекомендується використовувати поза протоколами дослідження ні анодальну (збудливу) стимуляцію (atDCS) іпсилатеральної моторної кори, ні катодну стимуляцію контралатеральної ділянки кори (ktDCS), ні комбіновану стимуляцію обох півкуль.

Медикаментозне лікування

Щодо ботулотоксину А є чітке показання до його застосування в разі тяжкого паралічу, який через спастичність впливає на те, наскільки добре паралізована рука може бути інтегрована в процес виконання повсякденної діяльності, іншими словами, на її пасивну функцію. У таких випадках слід брати до уваги лікування ботулотоксином А. Це також може позитивно впливати на біль навколо ділянки спастичного паралічу.

Однак у випадку пацієнтів із спастичністю, щоб стимулювати активні рухові навички у верхній кінцівці, а точніше її функції, зазвичай не рекомендується використовувати ботулотоксин А ні одразу після виникнення інсульту, ні в більш пізньому періоді. Але в окремих випадках лікування спастичності за допо-

могою ботулотоксину А він може сприяти підтримці активних функцій, і в цьому контексті його можна використовувати.

Стимуляція відновлення моторних функцій

Існує декілька препаратів, стосовно яких наявні докази, що їх використання може покращити функціональне відновлення, особливо в разі тяжкого парезу верхньої кінцівки. До них належать L-допа, флуоксетин і Церебролізін. Зокрема, ці препарати можуть підтримувати функцію відновлення незабаром після розвитку інсульту і, з огляду на наявну доказову базу, можуть бути використані в цьому контексті. Однак слід зазначити, що це використання є off-label (не за інструкцією) (L-допа, флуоксетин), а Церебролізін не є схваленим і доступним усюди (наприклад, в Австрії).

Щодо інших препаратів, таких як донепезил або D-амфетамін, наявні дані не виправдовують використання їх у реабілітації верхньої кінцівки після інсульту.

Тейпування й ортези

Носіння шин для підтримки зап'ястя й тейпування плечового суглоба протягом декількох годин може мати позитивний, навіть профілактичний, вплив на біль у відповідних суглобах у разі тяжкого паралічу руки, і ці методи можна використовувати з такою терапевтичною метою. Це стосується також інших шин, які запобігають звисанню паралізованої верхньої кінцівки, наприклад використання позиційної подушки або столу на інвалідному візку. Цю рекомендацію, як правило, слід враховувати (думка експерта).

Використання підтримуючих ортезів і тейпінг суглобів руки, у якій має місце тяжкий центральний параліч, не стимулюють відновлення активних функцій. Тобто ці методи не слід використовувати з такою метою лікування.

Як свідчать дані з Настанови з реабілітації верхньої кінцівки, існує широкий спектр знань, отриманих під час клінічних досліджень і систематичних оглядів з метааналізами, які демонструють, що реабілітаційне лікування може стимулювати відновлення функції верхньої кінцівки як на рівні пошкодження, так і на активному рівні і, з огляду на суб'єктивну оцінку, відновлювати можливість залучення руки у виконання повсякденних завдань.

Якщо реабілітація верхньої кінцівки була спеціально сфокусована на проблемах руки з центральним паралічем, її ефективність завжди була доведена. У випадку тяжкого паралічу верхньої кінцівки це конкретно стосувалося відновлення вибраних рухів; в осіб із легким ступенем ураження було покращання сенсорно-рухових функцій з точною, тонкою і цілеспрямованою руховою функцією.

Особливу увагу слід звернути на те, що для багатьох різних, включно з альтернативними, форм лікування, які існують, лікування проводиться на межі діапазону можливостей, інакше кажучи, пацієнт не повинен ви-

конувати менший об'єм рухових навичок, ніж він може виконати, або, навпаки, сильно перенапружуватися при їх виконанні. Важливо, щоб пацієнт сконцентрувався на конкретних аспектах рухового контролю, які слід вдосконалити, і щоб він здійснював ці тренування у високих «дозах», іншими словами, з високою частотою повторення. Це тому, що при тренуванні рухових навичок потрібна висока частота повторення певних вправ.

У разі тяжкого парезу часто є корисними пристрої, що запускають початкові рухи. Це можуть бути пасивні чи активні пристрої. Крім того, підтримка, яку надає терапевт, також може забезпечити виконання такого об'єму рухів, який був би неможливим без використання вищевказаних пристроїв.

У разі легкого парезу важливо, щоб ліміт продуктивності підтримувався таким чином, щоб фактично була можлива орієнтація на досягнення.

Що стосується організації, в принципі є індивідуальні методи лікування, які можуть забезпечити певний рівень структури й підтримки. Крім того, можливе також групове лікування або домашні тренування. Однак у цьому випадку для кожного пацієнта слід визначити, чи може бути реалізований весь терапевтичний контент, організаційні й певні специфічні для пацієнта умови, щоб вищезазначені основні принципи реабілітації рухових функцій були досягнуті при лікуванні верхньої кінцівки в групі або вдома. На жаль, часто це не є можливим, і тоді навіть ті види лікування, які більш підходять у плані організації, не дають успішного результату, і, отже, вони не є ні клінічно вигідними, ні економічно ефективними.

Безумовно, цікавою є опція підтримки тренування іншими видами лікування, які можуть стимулювати функціональну перебудову мозку. До них належать повторювана транскраніальна магнітна стимуляція й медикаментозне лікування, що діють на центральну нервову систему для модуляції мозкових зв'язків і трансмітерних систем, які важливі для навчання рухових навичок і відновлення рухових навичок.

Список літератури

1. Platz T., Schmuck L. *Arm rehabilitation: Current concepts and therapeutic options*. *Nervenarzt*. 2016. 87. 1057-1061.
2. Platz T. *Leitlinien in der Neurorehabilitation [Guidelines in Neurorehabilitation]*. *Akt. Neurol*. 2017. 44. 539-544.
3. Platz T., Schmuck L., Roschka S. *Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Behandlung der oberen Extremität nach Schlaganfall [Dose-Response Relationship in the Treatment of the Upper Extremities after a Stroke]*. *Neurol. Rehabil*. 2017. 23. 45-52.
4. Platz T., Schmuck L., Roschka S. *Neurorehabilitation der Armfunktion [Neurorehabilitation of the Arm Function]*. Platz T., Hrg. *Update Neurorehabilitation 2018. Tagungsband zur Summer School Neurorehabilitation. Bad Honnef: Hippocampus*, 2018. 89-109.

Оригінал статті надрукований у
Neuroreha 2020; 12: 58-62 ■

Настанова S3 «Реабілітаційне лікування парезу верхньої кінцівки після інсульту» Німецького товариства нейрореабілітації: повна версія

1. Класи доказовості, оцінка якості доказів і сили рекомендацій

Метою створення настанов S2e і S3 є формулювання рекомендацій, заснованих на доказах, для застосування в клінічній практиці на основі всебічного систематичного пошуку й критичної оцінки наявних даних.

Настанови S2e зазвичай розробляються однією групою спеціалістів. Настанови S3 розробляються різними групами спеціалістів відповідно до консенсусного методу настанов S2k (додатково до систематизованої доказової бази). Ця настанова є настановою S3. Цей документ наводить загальний план методу, який ґрунтується на інструкціях Асоціації наукових медичних товариств Німеччини (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften — AWMF) (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>) і детально роз'яснюється авторами Platz і Quintern у 2009 році та Platz у 2017 році в контексті розробки рекомендацій Німецького товариства нейрореабілітації (DGNRL). Мета полягає в тому, щоб читач міг прослідкувати різні етапи оцінки й класифікації, які є основою рекомендацій, заснованих на доказах. Створення настанов розподіляється на такі робочі етапи (від оцінки доказів до формулювання рекомендацій):

(I) для окремих джерел (оригінальні статті, систематичні огляди й метааналізи):

1) методологічна оцінка (на предмет валідності) окремих джерел;

2) класифікація окремих джерел з огляду на доказовість (від 1a до 5 відповідно до Oxford Centre for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence («Оксфордський центр з доказової медицини — рівні доказів»), версія березня 2009 року, <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march2009/>);

3) резюме висновків, отриманого контенту та рекомендації з окремих джерел;

(II) резюме даних з усіх джерел, у яких обговорюється одне питання (наприклад, метод лікування) (оригінальні статті, систематичні огляди й метааналізи):

4) докази найвищого класу (за даними Центру доказової медицини (CEBM)), які в основному використовуються як доказова база для створення рекомендацій щодо лікування;

5) резюме оцінки контенту (за якістю й доказовістю) включених джерел із точки зору довіри до них з огляду на силу ефекту (лікування);

б) класифікація створених рекомендацій для практичного клінічного застосування.

Класи доказів включених досліджень/робіт були узагальнені щодо кожного питання та/або цільового критерію. Зазначено найвищий клас доказів згідно з класифікацією CEBM, який в основному використовувався як доказова база для рекомендації щодо лікування, тобто від 1a (систематичний огляд) до 5 (відсутні докази, думка експерта).

Якість доказів щодо конкретного питання або цільового параметра настанов узагальнено й розподілено на чотири категорії, подібні до системи GRADE («Ступені рекомендацій, оцінка, розвиток та оцінка» (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation»; www.gradeworkinggroup.org)) (Balshem et al., 2011):

— висока якість — ми впевнені, що реальний ефект близький до оціночного ефекту;

— помірною якість — ми маємо деяку довіру до оціночного ефекту: реальний ефект, ймовірно, близький до прогнозованого ефекту, але існує ймовірність того, що він має відповідні відмінності;

— низька якість — ми маємо обмежену довіру до оціночного ефекту: реальний ефект може дещо відрізнятися від оціночного ефекту;

— дуже низька якість — наша довіра до оціночного ефекту дуже мала: реальний ефект, ймовірно, відрізняється від оціночного ефекту.

Така система оцінки якості (GRADE) має на меті показати оцінений рівень стабільності даних для конкретної терапевтичної опції. Наприклад, висока якість превалює, коли метааналізи численних рандомізованих контрольованих досліджень з великою кількістю пацієнтів і низькою варіабельністю (неоднорідністю) результатів протягом усього дослідження дають підстави оцінювати терапев-

тичний ефект як дуже певний, і можна припустити, що подальші дослідження не сильно вплинуть на цю оцінку. На іншому боці спектра оцінювання знаходяться ситуації, коли не проводилося жодних контрольованих досліджень, які б дали певну визначеність, наприклад, при оцінці терапевтичного ефекту. У цьому випадку припускається дуже низька якість.

Якість може бути оцінена таким чином лише тоді, коли будуть відомі й оцінені всі дані клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів. У цьому випадку остаточне оцінювання якості є вирішальним для прийняття клінічного рішення, а отже, для формулювання рекомендації. Оцінка якості доказів відповідно до системи GRADE базується на методичному результаті. У цих настановах оцінка базується на терапевтичних ефектах щодо активних функцій верхньої кінцівки (на пошкоджену або активному рівні) і/або самооцінці можливості використовувати паралізовану верхню кінцівку, а не на потенційних додаткових ефектах щодо базових здібностей у повсякденному житті, участі в найбільш широкому сенсі, якості життя, записах про прийнятність лікування або шкоду, спричинену лікуванням (побічні ефекти).

Рекомендація щодо або проти певного втручання (відповідний цільовий критерій) визначається лише відповідно до вищенаведеної специфікації узагальненої якості доказів для запитання.

Відповідно до методу *ступені рекомендацій* встановлюються членами робочої групи як частина формального консенсусного процесу. Окрім критеріїв GRADE, чітко визначені додаткові критерії для клінічної оцінки

застосовності й переміщення доказів (Guyatt et al., 2006; Andrews et al., 2013):

- оцінка використання проти ризику;
- сила ефекту результатів дослідження й довіра до їх оцінки;
- клінічна релевантність (наскільки можливо вимірювати показники ефективності щодо відповідності досліджуваних груп і застосованих доз);
- відповідність показників і переваг постраждалих осіб;
- патопсихологічні й клінічні ймовірності;
- практичність настанов щодо їх використання в актуальній терапевтичній практиці (включно з потребою в ресурсах і споживанням тощо, структурною якістю, якої ще не існує);
- етичні зобов'язання (необхідність діяти).

Класифікація рекомендацій у цих настановах відповідає нормам AWMF (AWMF 2012) — категорії: «повинно» (A), «слід» (B) або «можна» (0) і/або негативні рекомендації/відмови: «не повинно» (A–), «не слід» (B–) (табл. 4).

Докази високої якості із самого початку використовуються для створення сильних рекомендацій, докази помірної якості — для створення рекомендацій і докази низької якості — для створення відкритих рекомендацій. Додаткові критерії для клінічної оцінки застосовності й переміщення доказів, що зазначені вище, можуть призвести до відхилення від цього правила в межах розробки рекомендацій: на основі доказів можна сформулювати більш сильні або більш слабкі рекомендації, ніж були б у випадку, якщо єдиною основою була б якість доказів.

Таблиця 4. Класифікація ступенів доказів, рекомендацій і сили консенсусу в настановах як вираження ступеня визначеності/невизначеності бази знань для відповідних рекомендацій (за Muche-Borowski та Kopp, 2015; Platz, 2017)

Якість доказів	Дослідження, що лежать в основі	Позначення
Висока	Високоякісна систематична робота щодо огляду (з метааналізом або без нього) рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД)	1a
	Індивідуальні РКД із дуже низьким ризиком спотворення і високоточним ефектом оцінки (вузький довірчий інтервал)	1b
Помірна	Високоякісна систематична робота щодо огляду когортних досліджень	2a
	Індивідуальні когортні дослідження з дуже низьким ризиком спотворення і/або індивідуальні РКД з релевантним ризиком спотворення або ефектом оцінки низької точності (широкий довірчий інтервал)	2b
Низька	Дослідження «випадок — контроль»	3
Дуже низька	Серія випадків, доповідь про клінічний випадок	4
Ступінь рекомендацій	Формулювання	
Сильна рекомендація	Повинна застосовуватися/не повинна застосовуватися	A/A–
Рекомендація	Слід застосовувати/не слід застосовувати	B/B–
Відкрита рекомендація	Може бути розглянутою	0

Також слід пам'ятати, що рекомендації ефективні в контексті індивідуальних цілей реабілітації пацієнта. Вони застосовуються в тих ситуаціях процесі лікування, коли покращання активної функції верхньої кінцівки (на пошкодженому або активному рівні) і/або самооцінка можливості використовувати паралізовану верхню кінцівку є індивідуальною метою лікування.

2. Актуальність

Парез верхньої кінцівки — це одне з найпоширеніших ушкоджень унаслідок пошкодження мозку, наприклад інсульту. Геміпарез (параліч лише однієї сторони тіла) є одним з найбільш значущих предикторів тривалої інвалідності. Порушення рухової функції враженої верхньої кінцівки можуть бути причиною до 50 % змін функціональної автономності хворих на інсульт (Mercier et al., 2001). Ступінь пошкодження функції верхньої кінцівки через кілька тижнів після інсульту асоціюється зі ступенем інвалідності через пів року (Hankey et al., 2002; Meijer et al., 2003). Це відображається, наприклад, у певних труднощах у повсякденній діяльності та потребі в допомозі в повсякденній активності й виконанні соціальних ролей (Desrosiers et al., 2003). Параліч верхньої кінцівки також впливає на можливості пацієнтів знову повернутися до повноцінного повсякденного життя після інсульту.

3. Симптоми

Тяжкість паралічу верхньої кінцівки після інсульту зазвичай не є поширеним явищем. У разі парезу верхньої кінцівки, швидше за все, має місце бімодальний розподіл численних пацієнтів із легкими або важкими обмеженнями функції верхньої кінцівки (Nakayama et al., 1994; Wade et al., 1983). Тобто в багатьох пацієнтів функціонування ураженої верхньої кінцівки відсутнє, і така ж кількість пацієнтів може виконувати численні функції верхньою кінцівкою, хоча й незграбно.

У пацієнтів із тяжким парезом верхньої кінцівки виконання повсякденних функцій цією кінцівкою часто є неможливим або функціонування паретичної руки здійснюється лише в дуже обмеженій мірі. Пацієнти мають істотні проблеми з активною руховою функцією із значними обмеженнями виконання рухів або стабілізації окремих сегментів кінцівок, їх координації, а також інтеграції динамічних аспектів руху та функції утримання будь-яких предметів. Симптоми порушеної активної рухової функції часто супроводжуються симптомами «спастичного» діапазону з патологічною реакцією м'язів на розтягнення, підвищеною резистентністю щодо пасивних рухів, неправильною поставою і скороченням м'язових тканин.

У пацієнтів із легким парезом верхньої кінцівки активні рухи в цій кінцівці збережені майже в повному обсязі, м'язова сила в ній значною мірою зберігається в межах норми, і, відповідно, такі пацієнти мо-

жуть користуватися паретичною рукою для виконання численних повсякденних справ. Однак рухи часто все ще повільні і, з клінічної точки зору, незграбні. У повсякденному житті рухові функції вимагають складних і різноманітних сенсомоторних навичок, таких як швидкість, фракціонованість сегментарних рухів у кінцівці, можливість виконання захоплення предметів та спритність при маніпулюванні предметами, цільова орієнтація рухів або точна координація комплексу «око — рука», наявність яких необхідна в різних комбінаціях при виконанні повсякденних завдань. Функціональний дефіцит у пацієнтів із легким парезом нижньої кінцівки проявляється в усіх цих сферах діяльності і, отже, при виконанні численних повсякденних завдань, що вимагають певної швидкості й точності.

Симптоми, які зазвичай асоціюються з паралічем, включають соматосенсорний дефіцит, який може вплинути на якість поверхневої чутливості (наприклад, естетія, алгезія, термаестезія, двоточкова дискримінаційна чутливість) і/або пропріоцепцію (відчуття пози, палестезія) і послідовний стереогноз. Також часто повідомляється про різні форми чутливої парестезії і нейрогенних больових синдромів.

Активність верхньої кінцівки в повсякденному житті також може бути обмежена через додатковий дефіцит, що часто виникає після інсульту. Наприклад, після інсульту в ділянці лівої півкулі апраксія часто може призвести до білатерального обмеження функції руки (Walker et al., 2004). Використання контралатеральної руки в повсякденному житті також може бути зменшене через неглект-синдром (однобічне просторове ігнорування) внаслідок пошкодження правої півкулі (Vanbellingen et al., 2017), яке можна покращати за допомогою лікування неглект-синдрому (Nyffeler et al., 2019).

Лікування порушень чутливості, апраксія або неглект-синдром, не включені в цю настанову, але їх слід враховувати в комплексі з лікуванням порушеної функції верхньої кінцівки.

4. 6.28.6. Церебролізін

Церебролізін складається з низькомолекулярних нейропептидів, а також вільних амінокислот. Він є екстрактом протеїну мозку свиней і має нейропротекторні й нейротрофічні властивості. Препарат ліцензований в Австрії для лікування інсультів.

5. Рандомізовані контрольовані дослідження

Метою рандомізованого контрольованого дослідження хворих на гострий інсульт було встановити, чи сприяє Церебролізін відновленню рухових функцій, зокрема, верхньої кінцівки (Muresanu et al., 2016). 208 хворих лікувалися Церебролізином (в/в 30 мл/добу) або плацебо (фізіологічний розчин), а також отримували

вали реабілітаційне лікування від 24 до 72 годин після інсульту протягом 21 доби. Не тільки одразу після лікування, але й під час подальшого періоду спостереження протягом 90 діб з моменту розвитку інсульту в пацієнтів групи лікування Церебролізином відмічено значно більш виражене покращання. Середні зміни від базового рівня до 90-ї доби з моменту розвитку інсульту за шкалою ARAT (первинна змінна) становили $30,7 \pm 19,9$ (MW \pm SD) [медіана 32,0; IQR 36,5] після введення Церебролізину та $15,9 \pm 16,8$ [медіана 11,0; IQR 22,0] після введення плацебо.

«Глобальний статус», який оцінювався за 12 різними шкалами, також показав релевантну перевагу у відновленні в групі лікування Церебролізином (критерій Манна — Уїтні 0,62; 95% ДІ 0,58–0,65; $P < 0,0001$). Отже, профіль безпеки Церебролізину був порівнянний з лікуванням плацебо.

Рекомендації

Використання Церебролізину може розглядатися при гострих (підгострих) інсультах із парезом верхньої кінцівки, коли цілями лікування є відновлення рухових функцій руки/кісті й загальне функціональне відновлення (рівень доказовості Ib, оцінка ефектів: помірна якість; ступінь рекомендацій 0; сильний консенсус).

Застосування препарату слід починати якомога швидше (від 24 до 72 годин після інсульту) і, якщо він добре переноситься, призначати протягом 21 доби, один раз на добу, внутрішньовенно на додаток до реабілітаційних заходів (рівень доказовості Ib, оцінка ефектів: помірна якість; ступінь рекомендацій B; сильний консенсус). Також при призначенні треба брати до уваги специфічні рекомендації виробника препарату. ■

УДК 616.857-02:616.831-005.8-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215142>Дубенко О.Е.^{1,4}, Гаврюшин А.Ю.^{1,2}, Зубков А.В.^{1,2}, Екимова С.В.³, Ковтунов О.В.³¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина²КНП «Городская клиническая больница № 7» ХГС, г. Харьков, Украина³Лечебно-диагностический центр «ЛОРИТОМ», г. Харьков, Украина⁴Prof. Kazimiera Milanowska College of Education and Therapy, г. Познань, Польша

Осложнения мигрени. Мигренозный инсульт: анализ клинических случаев

Резюме. Мигрень является наиболее распространенным типом головной боли и самым частым неврологическим заболеванием человека. Несмотря на то, что мигрень считается относительно доброкачественным расстройством, наблюдаются осложнения мигренозной атаки. Мигренозный инсульт является редким осложнением мигрени. Диагноз устанавливается согласно диагностическим критериям, предложенным в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра 2018 года. Диагноз мигренозного инсульта основывается на внезапном развитии неврологического дефицита во время мигренозной атаки и инфаркта мозга, в зоне, соответствующей этим симптомам, подтвержденным при нейровизуализации. Мигренозный инсульт может развиваться у пациентов, страдающих мигренью в анамнезе, либо во время типичной мигренозной атаки. Другие причины инсульта должны быть исключены. Исследования показывают, что риск ишемического инсульта выше у пациентов с мигренью с аурой, особенно у молодых женщин, и чаще развивается в бассейне задней циркуляции. Менее часто мигренозный инсульт может развиваться при мигрени без ауры. Патогенез мигренозного инсульта пока уточнен недостаточно, но возможными механизмами могут быть распространяющаяся кортикальная деполяризация, артериальный вазоспазм, гемодинамические изменения. Мы представили 2 клинических случая развития мигренозного инсульта у молодых пациентов в возрасте 32 и 36 лет, который развился во время типичной мигренозной атаки без ауры в бассейне задней циркуляции, подтвержденных при нейровизуализации.

Ключевые слова: осложнения мигрени; мигренозный инсульт; клинический случай

Мигрень — одно из 8 хронических медицинских состояний, поражающих более 10 % людей в популяции, и самое частое неврологическое заболевание человека [1]. В настоящее время мигрень рассматривается уже не просто как головная боль, а как болезнь мозга — комплексное неврологическое расстройство с множественной клинической манифестацией. Несмотря на то, что мигрень считается доброкачественным неврологическим расстройством, наблюдаются хотя и редкие, но тяжелые осложнения мигрени. Согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра 2018 года, к осложнениям мигрени относятся:

- мигренозный статус;
- персистирующая аура без инфаркта;

- мигренозный инфаркт;
- припадок, вызванный мигренозной аурой.

Ассоциация мигрени с инсультом на сегодняшний день является несомненной. Некоторые исследования демонстрируют увеличение риска инсульта у людей, имеющих мигрень в анамнезе, другие это не подтверждают [2–4]. Связь мигрени с инсультом рассматривается в двух направлениях: 1) развитие инсульта (ишемического инфаркта мозга) вследствие различных причин у людей, страдающих мигренью, и 2) развитие ишемического инфаркта во время типичной мигренозной атаки с аурой. Именно последний вариант соответствует критериям мигренозного ин-

фаркта и относится к осложнениям мигрени. Диагноз мигренозного инфаркта основывается на критериях Международной классификации головной боли [5], к которым относятся следующие:

- развивается во время мигренозной атаки, соответствующей всем диагностическим критериям;
- развивается у пациентов с мигренью с аурой, когда один или более симптомов типичной ауры сохраняется свыше 1 часа;
- нейровизуализационное исследование выявляет ишемический инфаркт в зоне, соответствующей этим симптомам;
- другие причины инфаркта мозга должны быть исключены.

Мигренозный инфаркт — редкое осложнение мигрени. Стойкий неврологический дефицит, ассоциированный с мигренозной атакой, был описан еще в XIX веке. Шарко в 1890 году впервые употребил термин «осложненная мигрень». Частота мигренозного инсульта, по современным данным, составляет 3,36 на 100 000 человеко-лет [6]. Данные метаанализов показывают, что риск инсульта выше у пациентов с мигренью с аурой — 2,16 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–3,03), и отсутствие риска при мигрени без ауры [7]. Также показано, что мигренозный инфаркт чаще развивается у молодых женщин < 45 лет в бассейне задней циркуляции. Часто у таких пациентов наблюдается пролонгированная аура [8]. На увеличение риска мигренозного инсульта оказывает влияние высокая частота атак, у некоторых пациентов также отмечено ухудшение течения мигрени незадолго до развития мигренозного инсульта [9, 10].

Несмотря на то, что, согласно диагностическим критериям, мигренозный инфаркт развивается у пациентов с мигренью с аурой, в литературе описано немало случаев развития инсульта на фоне мигренозной атаки без ауры и у пациентов, у которых никогда не было симптомов ауры [11, 12]. К. Gupta и соавт. описали случай развития ишемического инфаркта у 21-летней женщины на фоне интенсивного мигренозного приступа без ауры с развитием правосторонней гемиплегии и ишемического инфаркта в области внутренней капсулы и базальных ганглиев слева. При этом другие возможные причины инсульта были исключены после тщательного обследования [13].

Патогенетические механизмы мигрень-ассоциированного инфаркта мозга остаются недостаточно выясненными. Среди возможных причин рассматриваются распространяющаяся кортикальная депрессия, артериальный вазоспазм, биохимические и гемодинамические изменения, генетические нарушения. Распространяющаяся кортикальная депрессия является нейрофизиологической основой мигренозной ауры. Она представляет собой сильную волну деполяризации, которая медленно распространяется (около 3 мм/мин) через мозговую кору, что сопровождается короткой гиперперфузией, следующей за периодом в 1–2 часа редукции мозгового кровотока, которого, однако, недостаточно, чтобы вызвать ишемию [14].

Но распространяющаяся кортикальная депрессия ассоциируется также с высвобождением возбуждающих аминокислот, в том числе глутамата, который, как известно, вовлечен в ишемическое нейрональное повреждение [15]. Кроме того, распространяющаяся кортикальная депрессия ведет к метаболическим и гемодинамическим изменениям, высвобождению медиаторов воспаления, вазоактивных пептидов и молекул адгезии, которые предрасполагают к внутрисосудистому тромбообразованию [16].

Другим возможным механизмом может быть вазоспазм во время мигренозной атаки. Ряд авторов диагностировали вазоспазм у пациентов с мигренозным инсультом с помощью магнитно-резонансной ангиографии или транскраниальной доплерографии [17–20]. Одним из предполагаемых механизмов вазоспазма может быть выраженная симпатическая активация во время продолжительной сильной боли, результатом чего является артериальная вазоконстрикция и активация коагуляционного каскада, а артерии задней циркуляции особенно чувствительны к симпатической стимуляции [21]. Некоторые авторы развитие вазоспазма связывают с длительным использованием препаратов алкалоидов спорыньи и триптанов, что может объясняться вазоконстрикторными механизмами их действия [22, 23].

Ряд генетических синдромов, характеризующихся развитием мигрени и инсульта, подтверждают связь с генетическими факторами. Речь идет о редких метаболических заболеваниях, таких как аутосомнодоминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и митохондриальная миопатия, энцефалопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) [24, 25].

Мигренозный инсульт — достаточно редкое осложнение мигрени. По литературным данным, на его долю приходится от 0,5 до 1,5 % всех ишемических инсультов [26]. Системный поиск позволил идентифицировать 33 статьи с описанием в целом 119 пациентов (41 мужчины и 78 женщин) [19]. Зрительная аура наблюдалась у 49,6 % пациентов, сенситивная — у 15,1 %, неспецифическая — у 30,3 %, отсутствие ауры — только у 4,2 %. Очаг инфаркта в бассейне задней циркуляции визуализировался у 77,3 % пациентов, в бассейне передней циркуляции (на территории средней мозговой артерии) — у 22,7 %.

Случаи из практики

Мы наблюдали пациентов, у которых типичный мигренозный инсульт развился во время приступа мигрени без ауры.

Клинический случай 1

Пациент О., 32 лет, работает менеджером в мебельном салоне, заболел 13.04.2020 г., когда днем появилась пульсирующая головная боль в затылочной области, боль нарастала в течение нескольких часов, присоединились выраженная фото- и фонофобия, тошнота.

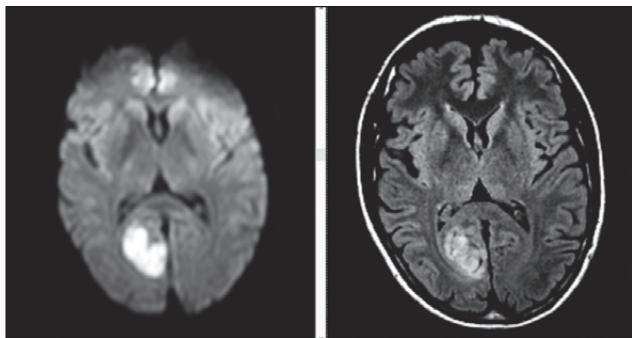


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента О. Аксиальные срезы, диффузионные и T2-взвешенные изображения. Ишемический инфаркт в правой затылочной доле

Спустя несколько часов боль достигла интенсивности 9–10 баллов по ВАШ, и пациент отметил выпадение левой половины поля зрения. Машиной скорой помощи пациент доставлен в нейрохирургическое отделение Городской клинической больницы № 7 г. Харькова с подозрением на разрыв артериовенозной мальформации. При поступлении: жалобы на выпадение левой половины поля зрения, пульсирующую головную боль в задней части головы. Из анамнеза известно, что приступообразные пульсирующие головные боли появились в подростковом возрасте, могли провоцироваться физическим или эмоциональным стрессом. Приступы наблюдались в среднем с частотой 1–2 раза в месяц. Интенсивность приступов бывает различной, чаще наблюдаются приступы легкой и средней интенсивности, которые купируются сном или приемом цитрамона (комбинация парацетамола, кофеина и ацетилсалициловой кислоты). Раз в несколько лет развиваются приступы высокой интенсивности, когда очень сильная головная боль продолжается более суток и не купируется обычными препаратами. Во время одного из таких приступов и развилась очаговая неврологическая симптоматика в виде выпадения левой половины поля зрения. Из анамнеза жизни известно, что пациент не страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом, заболеваниями сердца, не курит, не употребляет алкоголь, не имел черепно-мозговых травм, также отрицает какие-либо другие заболевания. Семейного анамнеза по мигрени и инсульту нет. Также известно, что пациент склонен употреблять большое количество шоколада. Женат.

Соматический статус: сознание ясное, нормостенического телосложения, кожные покровы чистые, лимфоузлы не пальпируются. Над легкими при аускультации везикулярное дыхание. Пульс ритмичный, 65 ударов в минуту, артериальное давление — 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Неврологический статус: зрачки нормальных размеров, зрачковые реакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, при исследовании полей зрения контрольным способом — левосторонняя гемианопсия. Лицо симметрично, язык по средней линии. Двигательных, чувствительных, координаторных нарушений нет. Менингеальных знаков нет.

Дополнительные обследования: результаты клинических анализов крови и мочи, сахар крови, биохимические анализы печеночных тестов, уровень креатинина, коагуляционные тесты — без отклонений от нормы. Общий холестерин — 3,86 ммоль/л, триглицериды — 0,39 ммоль/л; общий белок — 74 г/л; комплекс тестов на антифосфолипидный синдром: фосфолипиды, антитела IgG — 1,51 Ед/мл, IgM — 1,11 Ед/мл, антитела к β 2-гликопротеину I, IgG — < 1,4 Ед/мл, антитела к β 2-гликопротеину I, IgM — 0,5 Ед/мл, волчаночный антикоагулянт — 35,6 с, индекс LA-AUTO — 1,0988 (риск отсутствует).

МРТ головного мозга (Phillips Intera 1.5 T) в режимах T1, T2, T2 hemo, flair, DWI: в кортико-субкортикальных парасагитальных отделах затылочной доли правой гемисферы головного мозга (структура клина) визуализируется участок размером $37 \times 24 \times 28$ мм, производящий повышенный МР-сигнал в flair, T2 ВИ, резко повышенный в DWI с ограничением диффузии и слегка изогипоинтенсивный в T1 ВИ. Заключение: ишемический инфаркт в правой затылочной доле головного мозга (рис. 1).

КТ-ангиография сосудов головы и шеи. Сосуды плечеголового ствола, подключичные, сонные, позвоночные артерии контрастированы хорошо, признаков сужения их просвета не обнаружено. Виллизиев круг не замкнут, правая задняя соединительная артерия не визуализируется, левая задняя соединительная, передняя соединительная, передние, средние и задние мозговые артерии визуализируются хорошо. Данных в пользу аневризмы, артериовенозной мальформации, стеноза сосудов головы и шеи не выявлено (рис. 2).

Ультразвуковое исследование сердца. Аорта не расширена, стенки тонкие, амплитуда сокращений средняя, полости сердца не расширены, клапанный аппарат — движение створок митрального клапана разнонаправленное, смыкание полное, потока регургитации не выявлено. Зон акинезии, асинергии миокарда не выявлено. Жидкости в полости перикарда не выявлено.

Ультразвуковая доплерография магистральных сосудов шеи. Ход артерий ровный. Признаков стенозирования просвета сосудов не выявлено. Направление потоков типичное. Кровоток достаточный. Нефизиологической турбулентности потоков не выявлено. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий — 0,5 мм. Функциональные пробы с запрокидыванием и поворотом головы в стороны отрицательные с обеих сторон. Ps 92/мин.

Рентгенография шейного отдела позвоночника. Начальные признаки спондилоартроза и унковертебрального артроза. Аномалия Киммерле.

Клинический диагноз. Ишемический инсульт в бассейне правой задней мозговой артерии с левосторонней гемианопсией. Осложненная мигрень без ауры с частыми приступами, мигренозный инфаркт.

Проведено лечение: декскетопрофен, реосорбилакт, магния, раствор NaCl 0,9%, аспирин.

Пациент выписан на 10-й день в удовлетворительном состоянии. Головная боль не беспокоит,

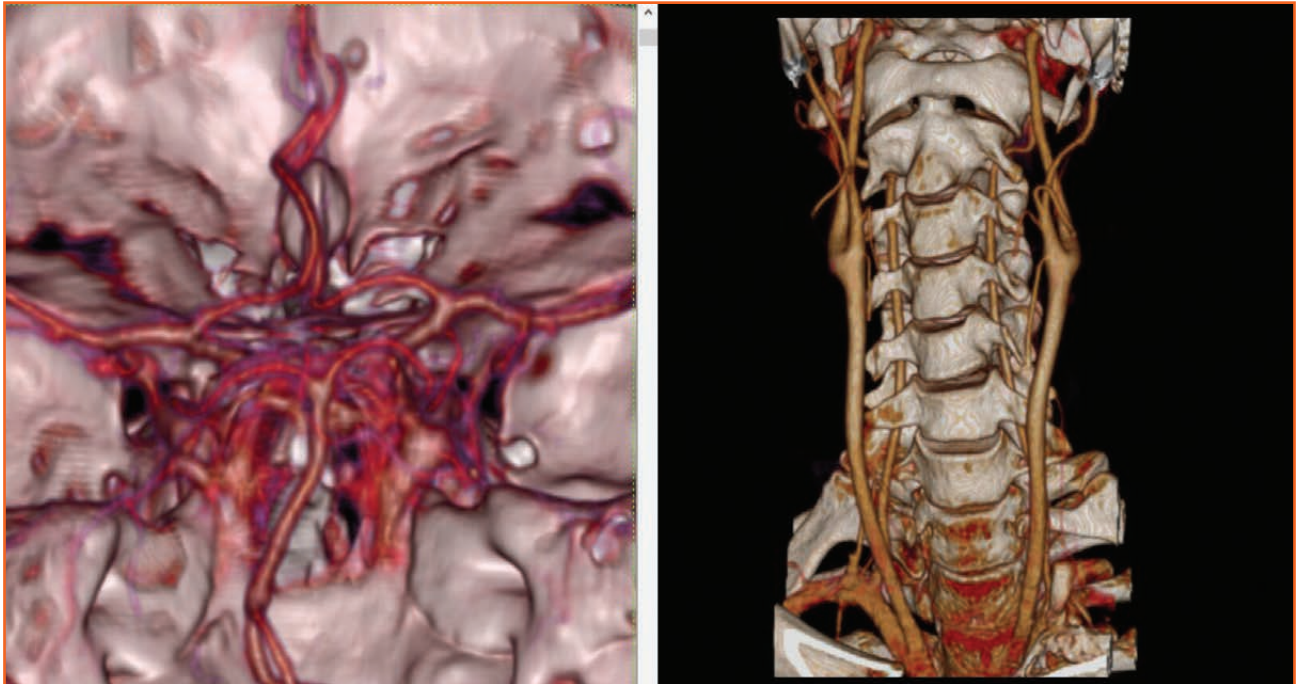


Рисунок 2. КТ-ангиография (3D-реконструкция) пациента О.

сохраняется неврологический дефицит в виде левосторонней гемипареза. Рекомендации: прием аспирина 75 мг, топирамат для превентивного лечения мигрени.

Клинический случай 2

Пациентка К., 36 лет, домохозяйка. Доставлена машиной скорой помощи 26.06.2016 г. в медико-диагностический центр «ЛОРИТОМ» с жалобами на головную боль, слабость и онемение в правых конечностях. Из анамнеза известно, что около 20 лет страдает приступами головных болей в одной половине головы пульсирующего характера, приступы сопровождаются фото- и фонофобией, тошнотой. Связь головной боли с менструальным циклом отрицает, таблетированные противозачаточные таблетки не принимает. В последние годы приступы стали частыми — 1–2 раза в неделю, купируются комплексными таблетками анальгетиков и суматриптаном. Артериальной гипертонией, сахарным диабетом и другими заболеваниями не страдает. 26.06.2016 г. вечером на фоне головной боли во время домашней работы появилась слабость в правых конечностях. При поступлении в соматическом статусе: сознание ясное. Нормостенического телосложения. Кожные покровы бледные, чистые. Пульс 76 ударов в минуту, ритмичный, АД — 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Зрачки нормальных размеров, зрачковые реакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, поля зрения не ограничены, слегка опущен правый угол рта, язык отклоняется вправо, глотание, фонация, речь не нарушены. Сила в правых конечностях снижена до 3 баллов, сухожильные рефлексы выше справа. Гемипарезия всех видов чувствительности в

правой половине тела. Атаксия в правых конечностях при выполнении координаторных проб.

Лабораторные обследования: клинические анализы крови и мочи, сахар крови, биохимические анализы печеночных тестов, уровень креатинина, коагуляционные тесты без отклонений от нормы. Общий холестерин — 5,52 ммоль/л, ХС ЛПНП — 2,81 ммоль/л, ХС ЛПВП — 2,29 ммоль/л; триглицериды — 0,39 ммоль/л; С-реактивный белок — 0,27 мг/л; гомоцистеин — 9,59 мкмоль/л; ревматоидный фактор — 5,4 МЕ/мл (в пределах нормы).

ЭКГ — норма. Эхокардиоскопия — магистральные сосуды, камеры и клапаны сердца без патологических изменений. Сократительная функция сердца не снижена, фракция выброса — 65 %. Щитовидная железа без патологических изменений. Суточное мониторирование ЭКГ и АД зарегистрировало синусовый ритм со среднесуточной ЧСС 79 в минуту. Ишемических изменений сегмента S-T не обнаружено. Максимальное АД — 122/86 мм рт.ст.

МРТ головного мозга. Ишемический инфаркт в левом таламусе с небольшой геморрагической трансформацией.

При **КТ-ангиографии сосудов головного мозга** 01.07.2016 г. выявлен стеноз сегмента P2 левой задней мозговой артерии. При повторном ангиографическом обследовании 12.01.2018 г. данных в пользу стенозов, интракраниального атеросклеротического поражения, аневризм, артериовенозной мальформации не выявлено. Вероятно, наличие сужения сегмента позвоночной артерии P2 (от которого отходит в том числе бугорно-коленчатая артерия, симптомы поражения которой соответствуют клинической картине ишемического инсульта у данной пациентки) при первичном обследовании.

довании возможно расценивать как локальный вазоспазм.

УЗДГ магистральных сосудов шеи. Магистральные сосуды шеи проходимы, без признаков окклюзии. Кровоток по ходу общих сонных артерий магистральный, область бифуркации без особенностей, справа локально утолщение комплекса интима-медиа до 0,9 мм. Ускорение линейной скорости кровотока по правой позвоночной артерии. Функциональные пробы отрицательные.

Пациентка продолжает наблюдаться у невропатолога. После курса лечения топираматом 100 мг в сутки для предупреждения мигрени приступы стали гораздо реже, в настоящее время развиваются 1 раз в 2–3 месяца. Сохраняется резидуальный неврологический дефицит в виде легкого пареза в правой руке со снижением силы до 4 баллов, выраженная гемиатаксия с насильственными хореоатетоидными движениями и преимущественно динамическим «порхающим» тремором.

Обсуждение

Оба описанных пациента — люди молодого возраста, длительно страдающие частыми приступами мигрени; инфаркт мозга развился в бассейне задней циркуляции (на территории задней мозговой артерии). Тщательное обследование позволило исключить наличие кардиоваскулярных факторов риска и других причин ишемического инсульта. Особенностью описанных нами случаев является то, что у обоих пациентов инсульт со стойкой неврологической симптоматикой развился во время типичной мигренозной атаки без ауры, и тщательный опрос пациентов не выявил наличия приступов мигрени с аурой в анамнезе. У обоих пациентов сохранялся резидуальный неврологический дефицит. В целом, по литературным данным, функциональный исход после мигренозного инсульта благоприятный, за исключением одного случая фатального исхода. Ретроспективное исследование показало полное восстановление у 47,9 % и уменьшение неврологического дефицита в 18,5 % случаев, хотя дефект поля зрения сохранялся при тяжелых инфарктах в затылочной доле [27].

Помимо ишемического инфаркта, в ряде исследований отмечена связь мигрени с другими нейровизуализационными изменениями мозга, такими как гиперинтенсивность белого вещества и мелкие «немые» инфаркты. Описаны локализации очагов в белом веществе в лобной и теменной долях, лимбической системе [28–30]. Отмечена связь этих изменений с продолжительностью течения и тяжестью мигренозных атак [31, 32]. Изменения в белом веществе связывают также с редукцией мозгового кровотока при мигренозной ауре, однако связи риска инсульта с приемом триптанов не было обнаружено [33]. Наличие таких нейровизуализационных изменений может быть полезным маркером увеличения риска инсульта и подтверждает гипотезу о том, что мигрень является прогрессирующим заболеванием [34, 35].

Выводы

Диагноз «мигренозный инсульт» является трудным диагнозом для клинициста, так как требует исключения многих патологических состояний, которые потенциально могут быть причиной инсульта, особенно у молодых пациентов: различные гиперкоагуляционные состояния, дефект овального окна, аутоиммунные состояния, расслоение артерий и др. Взаимосвязь мигрени, головной боли и инсульта является сложной. Мигрень — очень частое заболевание, и пациент, страдающий мигренью, может иметь и другие причины развития инсульта. Головная боль может быть и следствием инсульта, и простым совпадением с инсультом, но диагноз мигренозного инсульта может быть установлен только когда у пациента с мигренью в анамнезе инфаркт мозга развивается во время типичной мигренозной атаки. Важной задачей является выявление факторов, увеличивающих риск мигренозного инсульта. Одним из таких факторов может быть высокая частота и интенсивность атак. Важно отметить, что купирование атак с применением триптанов и препаратов эрготамина у таких пациентов не рекомендовано. Также молодым женщинам следует избегать приема гормональных контрацептивов. Будущие исследования покажут, будет ли эффективный контроль частоты приступов способствовать снижению риска мигренозного инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности при подготовке статьи.

Список литературы

1. *Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015. 386. 743–800.*
2. *Eminan M., Takkouche B., Isorna F.C., Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005. 330. 363.*
3. *Lee M.J., Lee C., Chung C.S. The migraine-stroke connection. J. Stroke. 2016. 18. 146–156.*
4. *Peng K.P., Chen Y.T., Fuh J.L. et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: a nationwide population-based study. Cephalalgia. 2017. 37. 327–335.*
5. *The International Classification of Headache. 3rd edition. Cephalalgia. 2018. 38(1). 1–211.*
6. *Zhang Y., Parikh A., Qian S. Migraine and stroke. Stroke Vasc. Neurol. 2017. 2(3). 160–167. doi: 10.1136/svn-2017-000077.*
7. *Schürks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. BMJ. 2009 Oct 27. 339. b3914.*
8. *Kurth T., Chabriat H., Bousser M.G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. Lancet Neurol. 2012. 11. 92–100.*
9. *Morozova O.G., Yaroshevskiy O.A. Migraine and Cerebral stroke: Comorbidity and the Need for Preventive Therapy. Liku Ukraine. 2011. 9(155). 72–79.*

10. Sacco S., Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014. 16. 524.
11. Rothrock J., North J., Madden K., Lyden P., Fleck P., Ditrach H. Migraine and migrainous stroke: Risk factors and prognosis. *Neurology.* 1993. 43(12). 2473-2476. doi: 10.1212/WNL.43.12.2473. ISSN 0028-3878. PMID 8255442.
12. Milhaud D., Bogousslavsky J., van Melle G., Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology.* 2001. 57. 1805-1811.
13. Gupta K., Rohatgi A., Handa Sh. Case Report: Migrainous Infarct without Aura. *Case Rep. Neurol.* 2017. 9. 241-251.
14. Ayata C., Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol. Rev.* 2015. 95. 953-993.
15. Dreier J.P., Reiffurth C., Woitzik J. et al. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir.* 2015. 120 Suppl. 137-140. doi: 10.1159/000481281.
16. Spalice A., Del Balzo F., Papetti L. et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? *Ital. J. Pediatr.* 2016. 42. 41. doi: 10.1186/s13052-016-0253-8.
17. Sanin L.C., Mathew N.T. Severe diffuse intracranial vasospasm as a cause of extensive migrainous cerebral infarction. *Cephalalgia Int. J. Headache.* 1993. 13(4). 289-292. doi: 10.1046/j.1468-2982.1993.1304289.x
18. Tsai C.F., Chen C.C., Wang S.C. et al. Reversible vasospasm in migrainous infarction: a transcranial Doppler follow-up study. *J. Ultrasound Med.* 2010. 29(3). 481-484. doi: 10.7863/jum.2010.29.3.481.
19. Vinciguerra L., Cantone M., Lanza G. et al. Migrainous Infarction and Cerebral Vasospasm: Case Report. and Literature Review. *Journal of Pain Research.* 2019. 12. 2941-2950.
20. Viola S., Viola P., Buongarzone M.P. et al. Microvascular vasospasm of cerebral cortex in prolonged aura migraine. *Neurol. Sci.* 2018. 39 (Suppl. 1). 95-96. doi: 10.1007/s10072-018-3288-3.
21. Mawet J., Kurth T., Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia Int. J. Headache.* 2015. 35(2). 165-181. doi: 10.1177/0333102414550106.
22. Meschia J.F., Malkoff M.D., Biller J. Reversible segmental cerebral arterial vasospasm and cerebral infarction: possible association with excessive use of sumatriptan and Midrin. *Arch. Neurol.* 1998. 55(5). 712-714. doi: 10.1001/archneur.55.5.712.
23. Laurell K., Lundström E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. *Curr. Pain Headache Rep.* 2012. 16. 255-260.
24. Yevtushenko S.K., Yevtushenko I.S., Savchenko Ye.A., Ivanova M.F. Migraine and Lacunar Strokes as Basic Manifestation of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarctions and Leukoencephalopathy (CADASIL-syndrome). *International Neurological Journal.* 2011. 8(46). 40.
25. Malik R., Winsvold B., Auffenberg E. et al. The migraine-stroke connection: a genetic perspective. *Cephalalgia.* 2016. 36. 658-668.
26. Plato B.M. Rare complications of migraine with aura. *Headache.* 2016. 56(8). 1373-1379. doi: 10.1111/head.12879.
27. Serrano F., Arauz A., Uribe R., Becerra L.C., Mantilla K., Zermeno F. Long-term follow-up of patients with migrainous infarction. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018. 165. 7-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.008.
28. Campagna G., Vickers A., Ponce C.M.P. et al. Homonymous hemianopsia as the presenting sign of migrainous infarction. *Can. J. Ophthalmol.* 2018. 53(6). e229-232. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.01.007.
29. Bashir A., Lipton R.B., Ashina S. et al. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013. 81. 1260-1268.
30. Gaist D., Garde E., Blaabjerg M. et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain.* 2016. 139. 2015-2023.
31. Monteith T., Gardener H., Rundek T. et al. Migraine, white matter hyperintensities, and subclinical brain infarction in a diverse community: the northern Manhattan study. *Stroke.* 2014. 45. 1830-1832.
32. Morais R., Sobral F., Cunha G. et al. Advanced MRI study of migrainous infarction presenting as cortical laminar necrosis — Case report and literature review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018. 167. 82-85. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.02.016.
33. Roberto G., Raschi E., Piccinni C. et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia.* 2015. 35. 118-131.
34. Sadokha K.A., Kistsen V.V., Evstigneev V.V. Migraine: some age, gender and pathogenetic aspects, the problem of comorbidity (a review of literature and clinical observation). *International Neurological Journal.* 2017. 3(89). 118-124. doi: 10.22141/2224-0713.3.89.2017.104251.
35. Renard D., Nerrant E., Freitag C. Early recurrence of migrainous infarction. *Acta Neurol. Belg.* 2015. 115(4). 675-676. doi: 10.1007/s13760-015-0444-x.

Получено/Received 18.05.2020

Рецензировано/Revised 01.06.2020

Принято в печать/Accepted 28.07.2020 ■

Дубенко О.Є.^{1,4}, Гаврюшин О.Ю.^{1,2}, Зубков О.В.^{1,2}, Єкимова С.В.³, Ковтунов О.В.³

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²КНП «Міська клінічна лікарня № 7» ХМР, м. Харків, Україна

³Лікувально-діагностичний центр «ЛОРИТОМ», м. Харків, Україна

⁴Prof. Kazimiera Milanowska College of Education and Therapy, м. Познань, Польща

Ускладнення мігрені. Мігренозний інсульт: аналіз клінічних випадків

Резюме. Мігрень є найпоширенішим типом головного болю і найчастішим неврологічним захворюванням людини. Незважаючи на те, що мігрень вважається відносно доброякісним розладом, що спостерігаються ускладнення мігренозного нападу. Мігренозний інфаркт є рідкісним ускладненням

мігрені. Діагноз встановлюється згідно з діагностичними критеріями, запропонованими в Міжнародній класифікації головного болю 3-го перегляду 2018 року. Діагноз мігренозного інфаркту базується на раптовому розвитку неврологічного дефіциту під час нападу мігрені й інфаркту мозку в

ділянці, що відповідає цим симптомам, підтвердженням при нейровізуалізації. Мігренозний інсульт може розвинути у пацієнтів, які страждають від мігрені в анамнезі, або під час типового мігренозного нападу. Інші причини інсульту повинні бути виключені. Дослідження показують, що ризик ішемічного інсульту вищий у пацієнтів з мігренню з аурою, особливо у молодих жінок, і частіше розвивається в басейні задньої циркуляції. Менш часто мігренозний інфаркт може розвиватися при мігрені без аури. Патогенез мігренозного

інфаркту не досить відомий, можливими механізмами можуть бути кортикальна деполяризація, що поширюється, артеріальний вазоспазм, гемодинамічні зміни. Ми представили 2 клінічних випадки розвитку мігренозного інфаркту у молодих пацієнтів віком 32 і 36 років, який розвинувся під час типового мігренозного нападу без аури в басейні задньої циркуляції, що були підтвержені при нейровізуалізації.

Ключові слова: ускладнення мігрені; мігренозний інфаркт; клінічний випадок

О.Ye. Dubenko^{1,4}, O.Yu. Havryushin^{1,2}, A.V. Zubkov^{1,2}, S.V. Yekimova³, O.V. Kovtunov³

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv City Clinical Hospital 7, Kharkiv, Ukraine

³Medical Centre "LORITOM", Kharkiv, Ukraine

⁴Prof. Kazimiera Millanowska College of Education and Therapy, Poznan, Poland

Migraine complications. Migrainous infarction: case report analysis

Abstract. Migraine is the most common type of headache and neurological disorder in the human population. Migraine is generally considered a relatively benign neurological condition. However, the complication of migraine attacks occurred. Migrainous infarction is a rare complication of migraine. The diagnosis should meet the diagnostic criteria proposed by the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018. The diagnosis of migrainous infarction is based on the abrupt onset of a neurologic deficit during a migraine attack associated with the cerebral infarction on neuroimaging. The migrainous infarction can be diagnosed in a patient with an established history of migraine and develops during a typical migraine attack. Other causes of stroke must be excluded.

The studies demonstrate a higher risk of ischemic stroke in patients with migraine with aura, especially in younger women and often occurs in the posterior circulation. However, migrainous infarction can also occur in those with migraine without aura, although this is less common. The pathogenesis of migrainous infarction is still unclear but possible mechanism such as cortical spreading depolarization, arterial vasospasm, hemodynamic change is suggested. We are reporting 2 cases of migrainous infarction in young patients aged 32 and 36 years, respectively, after usual attacks without aura with documented neuroimaging findings in the posterior circulation.

Keywords: migraine complications; migrainous infarction; case report

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.6.2020.215144>

Литвиненко И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Базилевич С.Н., Голохвастов С.Ю., Красаков И.В., Лобзин В.Ю., Наумов К.М., Прокудин М.Ю., Самарцев И.Н., Скулябин Д.И., Труфанов А.Г., Цыган Н.В., Янишевский С.Н.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

Временные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями нервной системы при COVID-19

Неврологические симптомы COVID-19

По данным L. Mao et al. (2020), в Китае по результатам обследования 214 пациентов с COVID-19 неврологические симптомы были выявлены у 36,4 % лиц с COVID-19, проходящих стационарное лечение по поводу тяжелого острого респираторного синдрома [1]. Неврологические симптомы включали:

- симптомы поражения центральной нервной системы (головокружение, головная боль, угнетение или изменение сознания, атаксия, судороги, а также клиническая и инструментальная картина острого нарушения мозгового кровообращения) — 53 (24,8 %) случая;
- симптомы поражения периферической нервной системы (нарушение вкуса, нарушение обоняния, нарушение зрения, болевой синдром) — 19 (8,9 %) случаев;
- симптомы поражения скелетно-мышечной системы (боль в мышцах в сочетании с повышением уровня креатинфосфокиназы) — 23 (10,7 %) случая.

В данном сообщении приведены рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями нервной системы при COVID-19.

Острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с COVID-19

Все пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) до получения отрицательных результатов исследования на COVID-19 должны рассматриваться как потенциально инфицированные или болеющие COVID-19.

Все пациенты с ОНМК должны поступать по единой схеме медицинской сортировки в приемном отделении, предполагающей соблюдение противоэпидемиологического режима. Не следует госпитализировать пациентов с признаками ОНМК, минуя приемное отделение.

Внутригоспитальная маршрутизация пациентов должна осуществляться в соответствии со схемой, предполагающей противоэпидемиологический режим, принятый

к исполнению в учреждении. В неперепрофилированных под COVID-19 сосудистых центрах целесообразно предусмотреть разделение коек для пациентов с ОНМК на два потока — «доказано отсутствие COVID-19» (наиболее вероятно — внутригоспитальные инсульты) и «возможно COVID-19» (наиболее вероятно — внегоспитальные инсульты); персонал, работающий в этих отделениях, следует разделять для предотвращения перекрестного заражения.

Риск развития ишемического инсульта при COVID-19 характерен для коморбидных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, пациентов старших возрастных групп и связан с формированием микротромбозов на фоне системного воспаления. Вероятность летального исхода у пациентов с инсультом на фоне тяжелого течения COVID-19 обусловлена общебиологическими причинами.

Согласно диагностическим и лечебным алгоритмам, у пациентов с признаками ОНМК при COVID-19 рекомендовано:

- брать материал для исследования на COVID-19 при поступлении;
- собирать анамнез в случае нарушения сознания или функции речи с использованием средств телекоммуникации с родственниками или совместно проживающими лицами;
- совместно выполнять компьютерную томографию (КТ) головы и органов грудной клетки при наличии клинических данных, указывающих на проявления острой респираторной инфекции, в том числе COVID-19 или пневмонию;
- выполнять КТ-ангиографию сосудов шеи и головы при наличии клинического подозрения на тромбоз проксимального отдела мозговой артерии (в случае выполнения КТ-ангиографии сосудов шеи и головы выполнение первичного ультразвукового исследования сосудов шеи и головы необязательно);

— при наличии показаний и отсутствии противопоказаний рекомендовано начинать системную тромболитическую терапию после КТ головы, не дожидаясь выполнения других диагностических процедур;

— доза и тактика введения тромболитика определяются в соответствии с принятыми стандартами оказания помощи пациентам с ишемическим инсультом;

— с целью снижения эпидемических рисков допускается выполнение системной тромболитической терапии в непрофильных для лечения ОНМК подразделениях стационара под дистанционным телемедицинским контролем невролога;

— при выполнении процедур по оценке глотания и проходимости дыхательных путей, постановки зонда, интубации трахеи требуется использование персоналом средств индивидуальной защиты 3-го уровня.

Совместное использование противовирусной терапии комбинацией «лопинавир + ритонавир» у пациентов с COVID-19 изменяет активность системы цитохромов печени и поэтому предполагает следующие ограничения применения медикаментозной терапии в остром периоде ОНМК:

— новые оральные антикоагулянты — отмена (в соответствии с инструкцией к препарату ритонавир) или снижение дозы на 50 %;

— варфарин — ежедневный контроль международного нормализованного отношения (МНО) и коррекция дозы по МНО;

— при необходимости использования антикоагулянтов предпочтение отдавать нефракционированному гепарину или низкомолекулярным гепаринам;

— если пациент нуждается в базовой антиагрегантной терапии для вторичной профилактики инсульта, рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты в стандартных дозах;

— использование клопидогрела или тикагрелора не рекомендовано вследствие изменения их метаболизма, прасугрел не рекомендован пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе;

— противопоказано назначение карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, кветиапина.

Специализированная медицинская помощь при остром нарушении мозгового кровообращения у пациента с COVID-19 должна быть оказана в соответствии с приказом МЗ РФ № 928н (2012 г.) с учетом ряда особенностей:

— пациенты с ишемическим мозговым инсультом, нуждающиеся в эндоваскулярном лечении, при отсутствии противопоказаний должны быть подвергнуты внутрисосудистой тромбэктомии с соблюдением санитарно-эпидемических требований (в условиях общей анестезии и интубации трахеи для всех пациентов, операционные с отрицательным давлением);

— при наличии выраженной дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких, или декомпенсации гемодинамики (системное артериальное давление менее 80 мм рт.ст.) у пациента с COVID-19 и ОНМК принятие решения о проведении

реперфузионной терапии откладывается до стабилизации состояния;

— в отделении интенсивной терапии в первые сутки измерять пациентам температуру тела следует 6 раз в день (по частоте осмотров неврологом и реаниматологом), после перевода в отделение — 3 раза в день;

— следует рассмотреть возможность сокращения времени лечения и наблюдения за пациентами в отделении интенсивной терапии при стабилизации состояния, верификации патогенетического подтипа инсульта, легкой степени тяжести инсульта (до 8 баллов по шкале NIHSS) и отсутствии декомпенсации фоновых и сопутствующих заболеваний;

— при появлении у пациентов с ОНМК, получающих лечение в ОРИТ или неврологическом отделении, симптоматики острой респираторной инфекции (ринит, сухой кашель, боль в горле), повышении температуры тела более 37,5 °С следует выполнить повторный анализ на COVID-19 (мазок), КТ легких, клинический и биохимический анализы крови;

— мероприятия реабилитации в остром периоде для пациентов с ОНМК и признаками респираторной инфекции или имевших контакт с лицами с COVID-19 следует ограничить палатой пребывания пациента;

— пациенты с малым и неинвалидизирующим неврологическим дефицитом (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина, более 8 баллов по шкале Ривермид) могут рассматриваться как кандидаты для более раннего перевода на дальнейшие этапы реабилитации;

— все пациенты, имеющие выраженные общемозговые симптомы (головная боль, головокружение, психомоторное возбуждение, рвота, нарушение сознания), менингеальные симптомы, остро развившиеся очаговые неврологические симптомы на фоне фебрильной температуры и респираторных симптомов, должны быть обследованы на возможные менингит и энцефалит, им должна быть выполнена люмбальная пункция с исследованием ликвора на содержание белка, глюкозы (параллельно с плазмой крови), оценкой клеточного состава ликвора, а также КТ легких.

Эпилепсия у пациентов с COVID-19

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 и эпилепсией. Развитие эпилептического приступа, а также наиболее грозного осложнения, эпилептического статуса, может быть следствием декомпенсации течения основного заболевания (эпилепсии в анамнезе), а также происходить по причине развития энцефалита, связанного с COVID-19, тяжелых метаболических нарушений (остро возникший симптоматический эпилептический приступ/статус).

Причинами учащения приступов у пациентов с эпилепсией могут быть интоксикация, гипертермия, нарушение режима приема противоэпилептических препаратов, особенно у лиц с тяжелыми формами COVID-19 с нарушением сознания, пребыванием на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие противоэпилептических препаратов с препаратами, используемыми

ми при лечении COVID-19, проконвульсивный эффект некоторых антибактериальных препаратов.

Регулярная термометрия у пациентов с COVID-19 обязательна. К сожалению, на сегодняшний день эксперты не смогли достичь согласия в вопросе, какая пороговая температура тела может рассматриваться в качестве причины судорог. Наиболее приемлемой для всех оказалась следующая тактика: пороговую температуру тела определяют индивидуально, исходя из анамнестических данных и клинических проявлений [2, 3]. Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, который назначается по 500 мг до 4 раз в день (максимальна доза: разовая — 1 г, суточная — 4 г). При одновременном применении с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, примидоном эффективность парацетамола уменьшается, что обусловлено повышением его метаболизма (процессов глюкуронизации и окисления) и выведения из организма.

У пациентов с эпилепсией рекомендовано выполнение стандартного клинико-лабораторного обследования: общий клинический анализ крови, включающий лейкоцитарную формулу, подсчет тромбоцитов, биохимический анализ крови (аланиновая трансаминаза, аспарагиновая трансаминаза, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, билирубин, глюкоза, калий, натрий, хлор, креатинфосфокиназа), коагулограмма, общий клинический анализ мочи. Из инструментальных методов диагностики рекомендована электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга или КТ головы.

Основной задачей при лечении пациентов с эпилепсией является сохранение терапии противоэпилептическими препаратами. Изменение терапии противоэпилептическими препаратами должно осуществляться врачом-неврологом при условии сохранения/учащения эпилептических приступов либо развития побочных эффектов.

Важно, что ряд противоэпилептических препаратов несовместим с препаратами, используемыми для лечения COVID-19. По данным Ливерпульской группы по взаимодействию лекарственных препаратов, хлорохин и гидроксихлорохин несовместимы с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, примидоном [4]. Также необходимо учитывать взаимодействие противоэпилептических препаратов и средств, используемых для лечения COVID-19 (табл. 1).

Как следствие, впервые развившийся приступ у пациента с COVID-19 требует диагностического поиска метаболических расстройств и исключения энцефалита, связанного с COVID-19. Для поиска метаболических нарушений обязательным является исследование уровня глюкозы, электролитного баланса, креатинина, мочевины, показателей кислотно-щелочного состояния. Для исключения энцефалита — выполнение люмбальной пункции, МРТ головного мозга. В литературе описаны отдельные случаи менингоэнцефалита, связанного с COVID-19, с развитием генерализованного судорожного приступа [5].

Для купирования остро возникшего эпилептического приступа могут быть использованы производные бензодиазепинов (диазепам), а также внутривенные формы противоэпилептических препаратов: вальпроаты, леветирацетам, лакосамид.

Ведение пациентов с болезнью Паркинсона осуществляется в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при декомпенсации состояния на фоне COVID-19.

Необходимые меры при наличии нарушения сознания, признаков нарушения глотания, необходимости проведения длительной анестезии у пациентов с болезнью Паркинсона включают установку назогастрального зонда в кратчайший период. Если позволяет состояние пациента, целесообразна установка гастродуоденального чрескожного зонда для введения препаратов леводопы.

Коррекция схемы терапии

В случае если пациент не получает препараты леводопы, а находится на терапии другими дофаминергическими препаратами (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), амантина сульфат/гидрохлорид) или принимает другие формы препаратов леводопы (например, комбинированный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон или формы с медленным высвобождением), следует осуществить перевод пациента на прием препаратов леводопы с пересчетом эквивалентной дозы (табл. 1).

В случае проведения комбинированной с леводопой противопаркинсонической терапии:

- происходит отмена агонистов дофаминовых рецепторов, ИМАО, амантина сульфата/гидрохлорида, комбинированного препарата леводопа/карбидопа/энтакапон;

- пересчет дозы леводопы, эквивалентной отмененным препаратам (табл. 2);

- увеличение дозы леводопы путем добавления к базовой дозе.

Препараты леводопы следует вводить растворенными в 100–200 мл воды. Растворение препарата проводится непосредственно перед введением. Наиболее удобны диспергируемые формы леводопа/бенсеразид (мадопар). При таблетированной лекарственной форме препарат следует растолочь, при лекарственной форме в виде капсулы — извлечь инкапсулят из капсулы.

Минимальная кратность приема препаратов леводопы — 3 раза в день.

Введение леводопы через назогастральный зонд следует проводить за 1 час до/через 1 час после введения питания.

Следует обеспечить адекватную перистальтику кишечника, не допускать запоров. Для коррекции запоров рекомендовано применять макрогол.

Важным дополнением к терапии является введение раствора амантина сульфата 500 мг 2–3 раза в день (в зависимости от тяжести паркинсонизма).

Особенности выбора лекарственных препаратов для анестезиологического пособия:

Таблица 1. Взаимодействие противосудорожных препаратов и препаратов, используемых для лечения COVID-19

Противосудорожные препараты	Лопинавир/ритонавир	Хлорохин	Гидрокси-хлорохин	Тоцилизумаб	Интерферон бета
Карбамазепин	Снижается действие лопинавира/ритонавира, повышается действие карбамазепина	Несовместимы	Несовместимы	Снижается действие карбамазепина	Отсутствует взаимодействие
Клоназепам	Повышается действие клоназепамы	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Эсликарбазепин	Снижается действие лопинавира/ритонавира	Снижается действие хлорохина	Снижается действие гидроксихлорохина	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Этосуксимид	Повышается действие этосуксимида	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Габапентин	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Лакосамид	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Ламотриджин	Снижается действие ламотриджина	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Леветирacetам	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Оскарбазепин	Снижается действие лопинавира/ритонавира	Снижается действие хлорохина	Снижается действие гидроксихлорохина	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Перампанел	Повышается действие перампанела	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Фенобарбитал	Снижается действие лопинавира/ритонавира	Несовместимы	Несовместимы	Снижается действие фенобарбитала	Отсутствует взаимодействие
Фенитоин	Снижается действие лопинавира/ритонавира	Несовместимы	Несовместимы	Снижается действие фенитоина	Отсутствует взаимодействие
Прегабалин	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Примидон	Снижается действие лопинавира/ритонавира, а также примидона	Несовместимы	Несовместимы	Снижается действие примидона	Отсутствует взаимодействие
Топирамат	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Вальпроаты	Повышается действие лопинавира/ритонавира	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Вигабатрин	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие
Зонисамид	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие	Отсутствует взаимодействие

— препарат выбора для анестезии — пропофол (противопоказаны тиопентал, кетамин);

— ограничение ингаляционной анестезии (галотан — сенсбилизация миокарда к катехоламинам, изофлуран — выраженная гипотония);

— при необходимости применения миорелаксантов возможно использование только недеполяризующих — препаратом выбора является рокуроний. Применение сукцинилхолина не рекомендовано (сообщения о развитии гиперкалиемии при болезни Паркинсона).

Особенности выбора адьювантных лекарственных препаратов (антиэметиков) для анестезиологического пособия:

— рекомендовано применение ондансетрона в первую очередь и домперидона — во вторую (риск развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти, особенно у лиц старше 65 лет);

— применение метоклопрамида крайне нежелательно;

— производные фенотиазина (аминазин), тиоксантена (хлорпротиксен), бутирофенона (галоперидол, дроперидол) противопоказаны.

Особенности выбора адьювантных лекарственных препаратов (анальгетиков) для анестезиологического пособия:

— препараты выбора — нестероидные противовоспалительные средства (НПВП);

— не рекомендован фентанил (описаны случаи развития тяжелой брадикардии, не реагирующей на препараты леводопы (купируется с отменой фентанила), а также альфентанил (описаны случаи острой дистонии);

— не рекомендовано применение опиоидных анальгетиков (изменяют экспрессию дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях).

Акинетический криз (АК) — резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, спутанности сознания, анартии, нарушения глотания и вегетативных расстройств (тахикардия, артериальная гипотензия, недержание мочи, потоотделение). Для акинетико-гипертермического синдрома (АГС) характерны симптомы акинетического криза, а также гипертермия (гиперпирексия), вызванная дисфункцией гипоталамуса.

К основным причинам развития АК и АГС относятся изменение дофаминергической терапии, блокада дофаминергических рецепторов, интеркуррентные состояния, нарушение работы системы глубокой электро-стимуляции (при наличии таковой у пациента).

Тактика коррекции психоза при болезни Паркинсона:

— определение причины, провоцирующей психоз (инфекционное заболевание и т.д.), ее коррекция по возможности;

— коррекция противопаркинсонической терапии;

— последовательная отмена препаратов, потенцирующих психотические расстройства, в следующем порядке: холинолитики — агонисты дофаминовых рецепторов — амантадины — ингибиторы

катехол-О-метилтрансферазы — ингибиторы моноаминоксидазы.

В случае если отмена вышеперечисленных препаратов не привела к должному эффекту, возможно снижение дозы препаратов леводопы. Отмена терапии препаратами леводопы недопустима.

Коррекция терапии производится другими (непротивопаркинсоническими) препаратами, обладающими психотропным и холинолитическим эффектом, — трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами, оксibuтинином и детрузитолом и пр.

Назначение антипсихотиков

Препараты первой очереди — клозапин 6,25 мг ежедневно перед сном (при необходимости осуществляется увеличение дозы в течение 4–7 дней до 50 мг); кветиапин 12,5–25 мг ежедневно перед сном (при необходимости — увеличение дозы до 50 мг два раза в день).

Не рекомендовано использование оланзапина, рисперидона, зипрасидона, арипипразола.

Назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил). При нарушении глотания возможно использование ривастигмина в форме трансдермальной терапевтической системы.

Деменция и COVID-19

Сегодня деменция рассматривается как пандемия среди лиц пожилого возраста, а так как пожилые пациенты входят в группу риска при выявлении COVID-19, актуальность проблемы значительно возрастает.

Влияние деменции на риск заболеваемости и диагностику COVID-19

Пациенты с нарушением когнитивных функций имеют повышенный риск заразиться COVID-19, так как часто не могут получить и усвоить необходимую информацию об актуальности проблемы, методах профилактики заболеваемости, не могут самостоятельно осуществить эти методы, не осознают необходимости строгого соблюдения режима самоизоляции. Ограниченность доступа пациентов с когнитивными нарушениями к актуальной информации (особенно при самостоятельном проживании) может привести к тому, что ранние симптомы заболевания не будут распознаны, что приведет к риску прогрессирования инфекции и развитию осложнений. Дополнительными факторами, которые могут повышать риск осложненного течения COVID-19, являются малоподвижный образ жизни пациентов, часто недостаточное питание, обезвоживание, наличие сопутствующей соматической патологии, что особенно характерно для лиц с сосудистой деменцией. В клинической картине некоторых нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений, может наблюдаться бульбарная и псевдобульбарная симптоматика, слабость мышц, что значительно влияет на риск развития дыхательной недостаточности (деменция лобного типа).

Влияние COVID-19 на клиническую картину деменции

Декомпенсация любого соматического или наличие инфекционного заболевания оказывает существенное влияние на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов вследствие большого числа патогенетических факторов. Даже при легких и среднетяжелых формах может оказывать влияние токсический фактор, обезвоживание. При развитии осложненного течения заболевания развитие дыхательной недостаточности, нарушений гемодинамики, полиорганных нарушений вызывает гипоперфузию и гипоксию мозговой ткани. Клиническими проявлениями могут быть общая слабость, апатия, потеря аппетита, интереса к окружающему, астения, прогрессирование когнитивных нарушений, дезориентировки, появление спутанности, галлюцинаций, бреда. Риск декомпенсации когнитивных нарушений повышается у пациентов с более выраженными расстройствами. Указанная симптоматика, особенно быстро развившаяся, требует проведения дифференциальной диагностики с острым нарушением мозгового кровообращения.

Члены семьи, которые проживают совместно с пациентом с РС, или люди, осуществляющие за ним уход на периодической основе, также должны следовать этим рекомендациям, чтобы уменьшить вероятность занесения в дом инфекции COVID-19.

Особенности медикаментозной терапии деменции при наличии COVID-19

В настоящее время отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с деменцией в условиях COVID-19, в связи с чем целесообразно определять тактику лечения индивидуально, используя принятые схемы терапии когнитивных нарушений. Основными препаратами, используемыми в лечении деменции, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и мемантин.

При легком и среднетяжелом течении COVID-19, когда лечение пациента осуществляется в домашних условиях, терапия базисными антидементными препаратами остается прежней. Для снижения риска ухудшения когнитивных функций пациентам рекомендуется сбалансированное питание. Для профилактики дегидратации — употребление 2,5–3 л жидкости в сутки, за исключением пациентов, которым требуется ограничение потребления жидкости (сердечная недостаточность) и водный режим определяется индивидуально кардиологом.

При среднетяжелом течении (стационарное лечение) в отсутствие дыхательной и/или сердечной недостаточности и нарушений гемодинамики терапия когнитивных нарушений может проводиться в прежнем объеме, при нестабильной гемодинамике (брадикардия, нарушения AV-проводимости, синдром слабости синусового узла) следует осуществлять постоянный мониторинг электрокардиографии, рассмотреть вопрос о целесообразности снижения дози-

ровки ингибиторов ацетилхолинэстеразы или замене на мемантин.

Вопрос о целесообразности продолжения базисной антидементной терапии у пациентов, находящихся на ИВЛ, должен решаться индивидуально, после стабилизации состояния в случае отмены терапия должна быть возобновлена в кратчайшие сроки.

При появлении спутанности, бреда, галлюцинаций показана консультация психиатра.

Таблица 2. Расчет эквивалентных леводопе доз дофаминергических препаратов

Препарат, мг	Коэффициент пересчета при переходе на стандартную форму леводопы
Леводопа, форма с контролируемым высвобождением (мадопар ГСС, синемет СР)	× 0,75
Леводопа/карбидопа/энтакапон	Доза леводопы в составе двухкомпонентного препарата × 1,33
Прамипексол	× 100
Ропинирол	× 20
Разагилин	× 100

Особенности специфической терапии COVID-19 у пациентов с деменцией

В настоящее время отсутствуют данные о возможном взаимодействии средств специфической терапии COVID-19 и базисных антидементных препаратов. При применении хлорохина, комбинации «лопинавир + ритонавир» у пожилых людей следует соблюдать осторожность, учитывая повышенный риск декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы и COVID-19

В настоящее время нет однозначного мнения относительно риска развития COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и заболеваниями спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ). Однако пациенты с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) имеют более высокий риск развития любой инфекции, включая пневмонию. Особое внимание обращают на пациентов с выраженной инвалидизацией, бульбарным синдромом, у которых риск развития инфекционных осложнений более высокий. Пациенты с РС и ЗСОНМ, чаще на фоне инфекций, переводятся или поступают в ОРИТ. Пациенты, получающие моноклональные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), подвержены повышенному риску инфекций. При лечении обострения РС пульс-терапией метилпреднизолоном следует учитывать более высокий риск реактивации латентной инфекции.

При лечении пациентов с COVID-19 и демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы необходимо учитывать следующие особенности.

В настоящее время нет никаких данных о том, как коронавирус COVID-19 влияет на пациентов с РС.

Пациенты с РС должны уделять особое внимание актуальным рекомендациям по снижению риска заражения COVID-19, разработанным Росздравнадзором и Министерством здравоохранения РФ, включая дополнительные рекомендации для людей, подверженных риску серьезных осложнений COVID-19.

Члены семьи, которые проживают совместно с пациентом с РС, или люди, осуществляющие за ним уход на периодической основе, также должны следовать этим рекомендациям, чтобы уменьшить вероятность занесения инфекции COVID-19 в дом.

В настоящее время нет никаких конкретных рекомендаций в отношении COVID-19 для беременных пациенток с РС.

Нет никаких конкретных рекомендаций для детей с РС — они должны следовать приведенным выше советам для взрослых пациентов с РС.

Пациенты с РС, начинающие терапию ПИТРС, должны обсудить все риски начала терапии со своим лечащим врачом.

Пациенты с РС, получающие терапию ПИТРС, должны обсудить риски прекращения терапии со своим лечащим врачом до принятия решения о ее прекращении.

Пациенты с РС, которым планируется смена терапии ПИТРС в связи с неэффективностью, должны быть предупреждены обо всех рисках новой терапии, рисках активности заболевания и возможных сроках начала новой терапии ПИТРС (в случае ПИТРС 2-й линии).

В случае обострения рассеянного склероза возможно проведение стероидной пульс-терапии метилпреднизолоном в стандартном режиме только у пациентов с отсутствием коронавирусной инфекции COVID-19. Пациент должен быть информирован о соблюдении дополнительных рекомендаций для лиц, подверженных риску серьезных осложнений коронавирусной инфекции COVID-19.

Для купирования болевых синдромов, побочных действий при использовании ПИТРС и других идентичных состояний нужно отказаться от назначения ибупрофена. Препаратом выбора является парацетамол в стандартных дозировках.

Выписку рецептов целесообразно проводить на 180 дней в электронном виде, при возможности с доставкой лекарственных средств пациентам на дом.

Выбор терапии ПИТРС является сложным процессом, учитывающим множество факторов, одним из которых в течение нескольких последних месяцев является COVID-19. Пациентам с впервые установленным диагнозом РС или ранее не получавшим ПИТРС и планирующим начало терапии в период пандемии COVID-19, в качестве препарата первого выбора сле-

дует рассматривать тот, который не обладает иммуносупрессивным эффектом.

Терифлуноид и диметилфумарат могут вызывать лейкопению и/или лимфопению, поэтому необходимо тщательно рассмотреть риски и преимущества начала терапии этими препаратами во время эпидемии COVID-19.

Терапия окрелизумабом, алемтузумабом или кладрибином связана с повышенным риском вирусных инфекций. Несмотря на то, что, по мнению некоторых зарубежных коллег, риск вирусных инфекций можно предсказать по общему количеству лимфоцитов, данных литературы в поддержку подобного мнения недостаточно. Поэтому в зависимости от клинической ситуации начало терапии или проведение повторных лечебных циклов окрелизумабом, алемтузумабом или кладрибином следует отложить до стабилизации эпидемиологической обстановки.

На сегодня нет данных, что натализумаб обладает иммуносупрессивным эффектом, поэтому для пациентов с высокоактивным РС или быстро прогрессирующим РС натализумаб рекомендован в первую очередь в качестве препарата выбора.

Учитывая отсутствие знаний или данных о течении COVID-19 у пациентов с РС, получающих ПИТРС, в настоящее время прекращение терапии не рекомендовано. Возобновление активности заболевания в случае прекращения терапии сопряжено с большим риском для здоровья, чем продолжение терапии ПИТРС.

В целях обеспечения безопасности пациентов и минимизации риска заражения COVID-19 все плановые консультации по демиелинизирующим заболеваниям должны быть проведены при наличии соответствующих возможностей, с использованием телемедицинских технологий. При отсутствии таковых частоту консультаций следует сократить.

Миастения и синдром Ламберта — Итона при COVID-19

Клиническая картина миастении и синдрома Ламберта — Итона при COVID-19 не отличается от таковой в общей популяции. Однако наличие миастении у пациента с COVID-19 увеличивает мышечную слабость и одышку. Неконтролируемая (плохо контролируемая) миастения может увеличить риск развития миастенического криза и привести к значительному прогрессированию дыхательной недостаточности, особенно на фоне коронавирусной пневмонии.

Признаки, определяющие высокий или очень высокий риск тяжелого течения COVID-19:

- слабость дыхательной мускулатуры, выражающаяся в жизненной емкости легких менее 60 %, особенно у пациентов с кифосколиозом;
- использование дыхательной маски или наличие трахеостомы;
- слабый кашлевой толчок;

Таблица 3. Особенности применения препаратов для лечения COVID-19 у пациентов неврологического профиля

Препарат	Противопоказание к применению со стороны заболеваний нервной системы	Побочные эффекты (нервная система)	Взаимодействие с препаратами для лечения заболеваний нервной системы
1	2	3	4
Тоцилизумаб (актемра)	–	Часто: головная боль, головокружение	<p>Концентрация симвастатина (субстрат CYP3A4) через 1 нед. после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57 % до аналогичной или немного повышенной концентрации симвастатина у здоровых добровольцев.</p> <p>В начале или при завершении курса терапии актемрой следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства, которые метаболизируются посредством изоферментов CYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, ловастатин, БКК, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов, возможно, потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный T1/2 актемры, ее действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.</p> <p>В начале терапии тоцилизумабом уменьшается экспозиция симвастатина у пациентов с ревматоидным артритом.</p> <p>В начале терапии тоцилизумабом уменьшается экспозиция омепразола у пациентов с ревматоидным артритом. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении с трамадолом.</p> <p>В начале или при завершении курса терапии тоцилизумабом следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими фенитоин (метаболизируется посредством изоферментов CYP450). Для обеспечения терапевтического действия фенитоина, возможно, потребуется увеличение его дозы. Учитывая длительный T1/2 тоцилизумаба, его действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии. Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении с фолиевой кислотой и ее производными.</p> <p>Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении с цефекоксиком</p>
Лопинавир + ритонавир (калетра)	–	Часто: головная боль, мигрень, бессонница, нейропатия, периферическая нейропатия, головокружение, тревожность; нечасто: агевзия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, нарушение сна, снижение либидо. Нечасто: вестибулярное головокружение, шум в ушах	<p>Применение препарата калетра один раз в день в комбинации с карбамазепином, фенобарбиталом или фенитоином противопоказано. Кроме того, одновременное применение фенитоина и лопинавира/ритонавира приводит к умеренному уменьшению равновесных концентраций фенитоина. Концентрации фенитоина следует контролировать при применении препарата одновременно с лопинавиром/ритонавиром.</p> <p>Возможно влияние на концентрации варфарина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Рекомендуется контролировать МНО.</p> <p>Одновременное применение ривароксабана с лопинавиром/ритонавиром способно вызвать повышение концентрации ривароксабана, что может привести к повышению риска возникновения кровотечений.</p> <p>Одновременное применение бупропиона с лопинавиром/ритонавиром уменьшает плазменные концентрации бупропиона и его активного метаболита (гидроксибупропиона). Если одновременное применение лопинавира/ритонавира с бупропионом необходимо, то его следует проводить под тщательным клиническим контролем за эффективностью бупропиона без превышения рекомендованной дозы, несмотря на наблюдаемое усиление метаболизма.</p> <p>Одновременное применение ритонавира и тразодона может привести к увеличению концентрации тразодона. Наблюдались побочные эффекты: тошнота, головокружение, артериальная гипотензия и обморок. Применять тразодон с ингибитором изофермента CYP3A4, таким как лопинавир/ритонавир, следует с осторожностью и снизив дозу тразодона.</p> <p>Ламотриджин и вальпроевая кислота. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось снижение концентраций ламотриджина и</p>

Продолжение табл. 3

1	2	3	4
			<p>вальпроевой кислоты. Снижение концентрации ламотриджина достигало 50 %. Данные комбинации лекарственных препаратов должны использоваться с осторожностью. При одновременном применении данных препаратов с лопинавиром/ритонавиром, особенно в период подбора дозы, может потребоваться повышение дозы ламотриджина или вальпроевой кислоты, а также контроль их концентрации в плазме крови.</p> <p>При одновременном применении лидокаина с комбинацией лопинавир + ритонавир может увеличиться концентрация лидокаина. Необходима осторожность при его применении и контроль терапевтической концентрации, если возможно.</p> <p>Так как комбинация лопинавир + ритонавир является ингибитором изоферментов CYP3A, концентрация кветиапина, клиренс которого значительно зависит от метаболизма посредством изоферментов CYP3A, в плазме крови может увеличиваться. Одновременное применение комбинации лопинавир + ритонавир с кветиапином противопоказано.</p> <p>Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, метаболизирующихся под действием CYP3A4, таких как ловастатин и симвастатин. Увеличение концентраций этих статинов может привести к развитию миопатии, в том числе рабдомиолиза, поэтому их сочетание с лопинавиром/ритонавиром противопоказано. Розувастатин и аторвастатин, метаболизм которых менее зависим от фермента CYP3A4, вместе с ритонавиром/лопинавиром следует применять с осторожностью в минимальных дозах. При приеме в сочетании с лопинавиром/ритонавиром наблюдалось увеличение C_{max} и AUC аторвастатина в 4,7 и 5,9 раза соответственно, что увеличивает риск серьезных побочных реакций миопатии и рабдомиолиза.</p> <p>Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от CYP3A4, поэтому они не должны взаимодействовать с лопинавиром/ритонавиром. Если показано лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы в период применения лопинавира/ритонавира, то рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.</p> <p>Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами:</p> <p>В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При развитии побочных эффектов, которые могут влиять на указанные способности (например, головокружения), рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами. Исследования способности к вождению автотранспорта и управления механизмами не проводились.</p>
Интерферон альфа-2b (интрон А)	Эпилепсия и другие нарушения функции ЦНС, психические заболевания и расстройства у детей и подростков	Головная боль — 51–64 %, депрессия — 16–36 %, раздражительность — 13–27 %, бессонница — 21–28 %, беспокойство — 8–12 %, нарушение способности к концентрации внимания — 8–14 %, эмоциональная лабильность — 8–14 %, редко — суицидальные наклонности; очень редко — агрессивное поведение,	<p>С осторожностью следует применять интрон А одновременно с опиоидными анальгетиками, снотворными и седативными средствами.</p> <p>Интерферон альфа-2b может усиливать нейротоксическое действие лекарственных средств, назначавшихся ранее или одновременно с ним. Следует избегать сочетанного назначения интерферона альфа-2b с лекарственными средствами, угнетающими ЦНС.</p> <p>Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм варфарина.</p> <p>Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм диазелапама.</p> <p>Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм дипиридамола.</p> <p>Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и изменять метаболизм фенитоина.</p> <p><i>Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.</i> Пациента необходимо предупредить о возможности развития слабости, сонливости, нарушений сознания на фоне терапии и рекомендовать избегать управления транспортными средствами и механизмами</p>

1	2	3	4
		в том числе направленное на других людей, суицидальные попытки, суицид, психоз (в том числе галлюцинации), нарушение сознания, нейропатия, полинейропатия, энцефалопатия, цереброваскулярная ишемия, цереброваскулярная геморрагия, периферическая невропатия, судороги	
Интерферон бета-1b (бета-ферон)	Эпилепсия (адекватно не контролируемая). С осторожностью: пациентам, в анамнезе которых имеется указание на депрессию или судороги, а также лицам, получающим противосудорожные средства	Тревожные состояния. Гипертонус, головокружение, бессонница, нарушение координации, беспокойство, нервозность; нечасто — мышечный гипертонус, депрессия; редко — судороги, спутанность сознания, возбуждение, эмоциональная лабильность, суицидальные попытки, анорексия	Необходимо соблюдать осторожность при назначении интерферона бета-1b в комбинации с противоэпилептическими ЛС, имеющими узкий терапевтический индекс, клиренс которых в значительной степени зависит от активности CYP450, так как интерферон бета-1b снижает активность изоферментов цитохрома P450
Мефлохин (лариам)	Эпилептические и другие судорожные припадки, острые психозы	Профилактические дозы: головная боль, головокружение, обморок, обратимые нейropsychические нарушения (судороги, депрессия, психозы). Терапевтические дозы: быстрая утомляемость, нейropsychические нарушения (головокружение, головная боль, расстройство зрения, шум в ушах, бессонница, беспокойство, тревожность, возбуждение, депрессия, дезориентация, снижение памяти, спутанность сознания, галлюцинации, острые психозы или припадки)	Снижает противоэпилептическую активность вальпроевой кислоты, натрия дивальпроата. При одновременном применении мефлохин снижает эффективность (в том числе контроля судорог) противосудорожных лекарственных средств, уменьшая их концентрацию в плазме крови. Мефлохин, как правило, противопоказан пациентам с судорогами в анамнезе. Необходимо контролировать концентрацию противосудорожных лекарственных средств в крови — может потребоваться коррекция их дозы. Одновременное применение мефлохина и трициклических антидепрессантов, влияющих на сердечную проводимость, может привести к удлинению интервала QT. Циталопрам может снижать порог судорожной готовности, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении его и мефлохина, снижающего порог судорожной готовности. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении эциталопрама (может снижать порог судорожной готовности) и мефлохина, снижающего порог судорожной готовности. При сочетанном применении метопролола (в составе комбинации винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл) с мефлохином увеличивается риск брадикардии. Вортиоксетин может снижать порог судорожной готовности. Одновременное применение с мефлохином, снижающим порог судорожной готовности, должно осуществляться с осторожностью. Противопоказано одновременное применение галоперидола с мефлохином, удлиняющим интервал QT, так как повышается риск развития желудочковой аритмии, включая аритмию типа «пируэт». Мефлохин в сочетании с дексаметазоном может повышать риск развития миопатии, в том числе кардиомиопатии.

Продолжение табл. 3

1	2	3	4
			<p>При одновременном применении клозапина и мефлохина повышается риск развития удлинения интервала QT; необходимо соблюдать осторожность.</p> <p>При одновременном применении мефлохин снижает эффективность (в том числе контроля судорог) фенитоина, уменьшая его концентрацию в плазме крови. Мефлохин, как правило, противопоказан пациентам с судорогами в анамнезе. Необходимо контролировать концентрацию фенитоина в крови — может потребоваться коррекция его дозы.</p> <p>При одновременном применении мефлохин снижает эффективность (в том числе контроля судорог) фенобарбитала, уменьшая его концентрацию в плазме крови. Мефлохин, как правило, противопоказан пациентам с судорогами в анамнезе. Необходимо контролировать концентрацию фенобарбитала в крови — может потребоваться коррекция его дозы.</p> <p>Следует с осторожностью применять флуоксетин в комбинации с мефлохином в связи с риском удлинения интервала QT</p>
Хлорохин (деллагил)	Ограничен к применению: эпилепсия, миастения	Головная боль, головокружение, расстройство сна, психоз, судорожные припадки; при длительном применении — помутнение роговицы, поражение сетчатки глаза, нарушение зрения, звон в ушах	В комбинации с глюкокортикоидами увеличивает риск развития миопатии и кардиомиопатии, с ИМАО — токсичность. Эффект ботулинического токсина типа А — миорелаксанта периферического действия — может быть снижен при одновременном применении хлорохина. При одновременном применении вальпроевой кислоты и хлорохина существует риск провоцирования судорожных припадков. Хлорохин снижает противосудорожный эффект карбамазепина. При одновременном назначении хлорохин может усиливать симптомы миастении и, таким образом, устранять эффект неостигмина метилсульфата
Гидроксихлорохин (плаквенил)	Ограничен к применению: заболевания ЦНС	Сенсорные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, аномальная нервная проводимость, мышечная слабость, беспокойство, раздражительность, эмоциональная лабильность, психоз, головная боль, головокружение, судороги, шум в ушах, тугоухость, нарушение остроты зрения, нарушение аккомодации, отек и помутнение роговицы, скотома, фотофобия; при длительном применении в высоких дозах — ретинопатия (в том числе с нарушением пигментации и дефектами полей зрения), атрофия зрительного нерва, кератопатия, дисфункция цилиарной мышцы.	Усиливает побочные эффекты глюкокортикоидов, салицилатов, нейротоксичных средств. У гидроксихлорохина нельзя исключать взаимодействие с противосудорожными лекарственными средствами. При совместном применении с противосудорожными лекарственными средствами эффективность последних может быть недостаточной (было описано для хлорохина, но пока не наблюдалось при приеме гидроксихлорохина). Эффект ботулинического токсина типа А — миорелаксанта периферического действия — может быть снижен при одновременном применении гидроксихлорохина. Гепарин натрия увеличивает вероятность кровотечения. Гидроксихлорохин в сочетании с дексаметазоном может повышать риск развития миопатии, в том числе кардиомиопатии

Продолжение табл. 3

1	2	3	4
		<p>Со стороны периферической нервной системы и мышц отмечены случаи миопатии скелетных мышц или нейромиопатии, ведущие к прогрессирующей слабости и атрофии проксимальных мышечных групп. Миопатия может быть обратимой после отмены препарата, но для полного восстановления может потребоваться несколько месяцев. Одновременно могут наблюдаться слабые сенсорные изменения, подавление сухожильных рефлексов и снижение нервной проводимости</p>	
<p>Азитромицин (сумамед)</p>	<p>Противопоказан: фенилкетонурия. С осторожностью: миастения</p>	<p>Головокружение, вертиго, головная боль, парестезия, возбуждение, повышенная утомляемость, сонливость; редко — шум в ушах, обратимое нарушение слуха, вплоть до глухоты (при приеме в высоких дозах в течение длительного времени); у детей — головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, нервозность, тревожность, нарушение сна; часто — головная боль; нечасто — головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, сонливость, бессонница, нервозность; редко — ажитация; неизвестная частота — гипестезия, тревога,</p>	<p>При применении в терапевтических дозах азитромицин оказывает слабое влияние на фармакокинетику аторвастатина, карбамазепина. При необходимости совместного приема с варфарином рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени (возможно увеличение протромбинового времени и частоты развития геморрагий). В редких случаях сообщалось об усилении антикоагулянтного действия непрямых антикоагулянтов при одновременном применении с азитромицином. Фармацевтически несовместим с гепарином (нельзя смешивать в одном шприце). У пациентов, одновременно принимающих азитромицин и статины, существует риск развития рабдомиолиза. Одновременное применение галоперидола с азитромицином, удлиняющим интервал QT, противопоказано. Следует проявлять осторожность при одновременном применении домперидона — субстрата CYP3A4 и азитромицина — сильного ингибитора изофермента CYP3A4. При совместном применении азитромицина и карбамазепина возможно умеренное воздействие на фармакокинетику карбамазепина — при применении с другими макролидами сообщалось об увеличении концентрации карбамазепина. Корректировка дозы не рекомендуется, необходим тщательный контроль. Одновременное применение азитромицина (ингибитор изоферментов цитохрома P450) с клозапином в высоких дозах приводило к повышению концентрации клозапина в плазме крови и возникновению нежелательных реакций. При совместном применении азитромицина и метилпреднизолона возможно замедление экскреции, повышение концентрации метилпреднизолона в плазме крови и усиление риска проявления токсичности. При сочетанном применении ривароксабана и азитромицина возможно значительное увеличение экспозиции ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью. Одновременное применение у пациентов с почечной недостаточностью возможно только тогда, когда потенциальная польза оправдывает риск. Нет необходимости в специальных мерах</p>

Окончание табл. 3

1	2	3	4
		агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации	предосторожности для пациентов с нормальной функцией почек. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении тизанидина с азитромицином, удлиняющим интервал QT. При одновременном применении азитромицина и фенитоина возможно увеличение концентрации фенитоина. Требуется тщательный мониторинг. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении азитромицина с циталопрамом
Надропарин кальция (фраксипарин)	Противопоказан: кровоизлияние в головной мозг (кроме системной эмболии), травмы ЦНС, состояние после спинно-мозговой пункции (следует соблюдать интервал минимум 12 ч между введением фраксипарина в профилактических дозах или 24 ч в терапевтических дозах и введением или удалением спинального/эпидурального катетера или иглы. Для пациентов с почечной недостаточностью могут рассматриваться более длительные интервалы). Ограничен к применению: постуральная гипотензия, обмороки	–	Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, НПВП. Никотиновая кислота изменяет эффект надропарина кальция. При сочетании НПВП с надропарином кальция усиливается гипокоагулянтный эффект, повышается риск развития кровотечения и гиперкалиемии. Совместное применение не рекомендуется. При необходимости совместного применения надропарина кальция с НПВП следует обеспечить тщательный клинический мониторинг. Усиливается гипокоагулянтный эффект и повышается риск развития кровотечения. Совместное применение не рекомендуется. Применение надропарина кальция не рекомендуется у пациентов, использующих салицилаты в дозах, применяемых для обезболивания, так как возможно увеличение риска развития кровотечения. Следует с осторожностью применять надропарин кальция у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, так как такое сочетание приводит к усилению антикоагулянтного эффекта. При замене надропарина кальция пероральным антикоагулянтом следует обеспечить усиленное клиническое наблюдение и продолжать применение надропарина кальция до стабилизации МНО. Противопоказано одновременное применение аписабана и надропарина кальция в связи с высоким риском развития кровотечения за исключением ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном. Не рекомендуется применение надропарина кальция у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту в дозах, применяемых для обезболивания, так как возможно повышение риска развития кровотечения (ацетилсалициловая кислота угнетает активность тромбоцитов и отрицательно воздействует на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки). При необходимости совместного применения надропарина кальция в терапевтических дозах с ацетилсалициловой кислотой требуется тщательное клиническое наблюдение и лабораторный мониторинг. При сочетании других гепаринов (низкомолекулярные или нефракционированные) с надропарином кальция повышается риск развития гиперкалиемии. Не рекомендуется применение надропарина кальция у пациентов, получающих клопидогрел, так как возможно повышение риска развития кровотечения. При необходимости совместного применения надропарина кальция в терапевтических дозах с клопидогрелом требуется тщательное клиническое наблюдение и лабораторный мониторинг. Никотиновая кислота может изменять эффект; совместное применение требует постоянного контроля показателей гемокоагуляции

- нарушение работы сердца (и/или получение терапии по поводу кардиальной патологии);
- риск ухудшения состояния при появлении лихорадки, инфекции или при голодании;
- риск рабдомиолиза;
- сопутствующие сахарный диабет и ожирение;
- пациенты, принимающие стероиды и другие иммунодепрессанты.

В настоящее время нет данных о том, как COVID-19 влияет на пациентов с миастенией и синдромом Ламберта — Итона или лиц с другими заболеваниями при иммуносупрессивной терапии. Однако поскольку большинство пациентов с миастенией и синдромом Ламберта — Итона получают иммуносупрессивную или иммуномодулирующую терапию и могут также иметь слабость дыхательных мышц, существует теоретическая вероятность, что пациенты с миастенией и синдромом Ламберта — Итона могут подвергаться более высокому риску заражения инфекцией или иметь более тяжелые проявления COVID-19. Также отсутствует рецензируемая опубликованная литература, касающаяся COVID-19 при миастении.

Предполагается, что терапевтические решения должны быть индивидуализированы и приниматься совместно пациентом с миастенией и его врачом.

Пациенты с миастенией и синдромом Ламберта — Итона должны следовать соответствующим национальным рекомендациям и любым дополнительным рекомендациям для людей с риском серьезных заболеваний вследствие COVID-19.

Особенности ведения пациентов, получающих лечение по поводу миастении и синдрома Ламберта — Итона

Пациентам с миастенией и синдромом Ламберта — Итона следует продолжить текущее лечение, и им рекомендуется не прекращать принимать какие-либо существующие лекарства, если это специально не обсуждено с их лечащим врачом и не одобрено им.

Нет научных данных, позволяющих предположить, что симптоматическая терапия, такая как пиридогестин или 3,4-диаминопиридин, увеличивает риск инфекции и не должна прекращаться, если нет других клинических причин для этого.

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств, рекомендуется, чтобы пациенты с миастенией, уже принимающие иммуносупрессивные препараты, придерживались увеличенного социального дистанцирования и, если возможно, избегали общения лицом к лицу, отдавая предпочтение индивидуальным дистанционным консультациям (например, телемедицина).

При изменении или прекращении существующей иммуносупрессивной терапии, которая несет в себе риск усиления активности заболевания и/или обострения или возникновения миастенического криза, люди с миастенией и их лечащие врачи должны учитывать конкретные риски (например, возраст, сопутствующее состояние здоровья, местоположение) и выгоды.

Инфузионная терапия, внутривенные иммуноглобулины и обмен плазмы

Проведение инфузионной терапии при миастении может потребовать поездки в больницу или инфузионный центр, при этом настоятельно рекомендуется принять это решение на основе региональной заболеваемости COVID-19 и риска/пользы терапии для каждого конкретного пациента. При возможности необходимо рассмотреть вариант перехода на проведение инфузионной терапии на дому.

В настоящее время нет доказательств того, что внутривенный иммуноглобулин или терапевтический обмен плазмы несет какой-либо дополнительный риск заражения COVID-19. Тем не менее использование внутривенного иммуноглобулина должно основываться на индивидуальных потребностях пациента, и следует избегать недискриминационного использования. В целом внутривенный иммуноглобулин или терапевтический обмен плазмы должен быть зарезервирован для пациентов с обострениями заболевания. Пациенты, получающие их в качестве поддерживающей терапии, должны соблюдать дополнительные меры предосторожности при поездке в медицинское учреждение и обратно.

В настоящее время нет данных, подтверждающих, что целенаправленное ингибирование C5-комплемента с использованием экулизумаба увеличивает восприимчивость к инфекции COVID-19 или ее исходу.

Некоторые из методов лечения миастении требуют частого мониторинга работы крови, и решения относительно постоянной потребности в тестировании, требующей ухода пациента из дома, должны быть индивидуализированы и основаны на региональной заболеваемости COVID-19.

Перед началом анти-В-клеточной терапии (например, ритуксимабом) следует учитывать риск усугубления миастении или возникновения миастенического криза и риск заражения вирусной инфекцией. В части случаев целесообразно отложить начало анти-В-клеточной терапии до разрешения эпидемиологической обстановки. Тем не менее риск не начинать терапию у отдельных пациентов может перевесить риск тяжелой инфекции COVID-19, и в этом случае следует предпринимать действия, основанные на индивидуальном анализе рисков каждого конкретного пациента.

У большинства пациентов, у которых развивается COVID-19, имеется легкое заболевание, и они должны продолжать применять современные стандарты медицинской помощи при миастении и синдроме Ламберта — Итона. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы глюкокортикостероидов. Тем не менее, если симптомы являются серьезными (требующими госпитализации), может потребоваться временно приостановить текущую иммуносупрессию, особенно при наличии сопутствующих инфекций/сепсиса.

В настоящее время нет доказательств того, что внутривенный иммуноглобулин или терапевтический обмен плазмы несет какой-либо дополнительный риск заражения COVID-19.

Заболевания периферической нервной системы и COVID-19

В большинстве случаев заболевания периферической нервной системы не являются дополнительным фактором, отягчающим течение COVID-19, за исключением нижеперечисленных состояний.

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена — Барре)

У пациентов с COVID-19 развитие синдрома Гийена — Барре может представлять дополнительный умеренный риск возникновения осложнения течения инфекционного процесса только в случае сопутствующей слабости дыхательной мускулатуры (восходящего паралича Ландри). К настоящему времени отсутствуют данные о связи между COVID-19 и риском возникновения синдрома Гийена — Барре. Какой-либо коррекции лечения острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у пациентов с COVID-19 не требуется.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

У пациентов с COVID-19 наличие хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии может представлять дополнительный риск осложнения течения инфекционного процесса только в случае сопутствующей слабости дыхательной мускулатуры или использования иммуносупрессивной терапии. Необходимо отметить, что пациенты, принимающие глюкокортикостероиды, не должны прерывать терапию. В то же время суточная доза преднизолона более 10 мг должна расцениваться как дополнительный фактор риска осложнения течения COVID-19, а именно: глюкокортикостероиды в дозе 10–19 мг/сут без сопутствующей иммуносупрессивной терапии — умеренный риск, глюкокортикостероиды в дозе 10–19 мг/сут при наличии сопутствующей иммуносупрессивной терапии — высокий риск, глюкокортикостероиды в дозе 20 мг/сут и более — высокий риск.

Следует помнить о риске развития надпочечниковой недостаточности на фоне COVID-19 у пациентов, недавно закончивших прием глюкокортикостероидов или находящихся на поддерживающих (небольших) дозах препаратов после пульс-терапии. Также необходимо отметить, что лопинавир/ритонавир могут усиливать эффект глюкокортикостероидов.

Заболевания нервной системы с необходимостью противоболевой терапии

В настоящее время наиболее распространенными препаратами для лечения боли являются НПВП. В соответствии с существующими национальными руководствами, пациенты и медицинские работники могут продолжать использовать НПВП, в том числе ибупрофен, согласно ин-

струкции по применению. Текущая позиция предполагает использование этих препаратов в минимально эффективной дозе в течение возможно кратчайшего периода времени. Пациентам с сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией при болевом синдроме предпочтительнее назначать ацетаминофен, нежели другие НПВП, во избежание декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо помнить, что применение НПВП за счет угнетающего воздействия последних на воспаление и гипертермию может скрыть ряд клинических симптомов текущей COVID-19, что приведет к задержке в постановке диагноза.

При использовании антиконвульсантов (габапентин, прегабалин и пр.) для лечения пациентов с нейропатической болью следует учитывать возможное негативное взаимодействие с препаратами, рекомендуемыми в качестве терапии COVID-19 (табл. 1).

Заболевания вегетативной нервной системы и COVID-19

Наличие заболеваний вегетативной нервной системы подвергает пациента большему риску заражения инфекциями или их более тяжелого течения, поскольку эти пациенты предрасположены к развитию более тяжелых сердечно-сосудистых, дыхательных и желудочно-кишечных осложнений, включая нарушение глотания.

Применение у некоторых пациентов иммуномодулирующих средств для лечения иммуноопосредованных форм вегетативной недостаточности может ухудшать течение как основного заболевания, так и COVID-19. В настоящее время отсутствуют рекомендации по коррекции такой терапии при COVID-19.

В настоящее время нет убедительных данных о каком-либо повышенном или сниженном риске при приеме препаратов, применяемых при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (в частности, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и другие), в связи с чем изменения схемы лечения не требуется.

Для пациентов с COVID-19 и заболеваниями вегетативной нервной системы, использующих НПВП (например, ибупрофен) или глюкокортикостероиды, дальнейшее применение этих препаратов должно быть взвешено и оценено индивидуально.

У пациентов с заболеваниями вегетативной нервной системы и COVID-19 интенсивный кашель может вызвать рефлекторный обморок, а обезвоживание и потеря жидкости — усугубить ортостатическую гипотензию, увеличивая риск обморока и падений.

Можно предполагать развитие у пациентов, выздоравливающих после COVID-19, таких состояний, как ортостатическая гипотензия, синдром постуральной тахикардии.

В табл. 3 приведены особенности применения препаратов для лечения COVID-19 у пациентов неврологического профиля.

**Список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано
в журнале «Невроньюс» № 5(67), 2020
Печатается с сокращениями
Полный текст статьи размещен на портале
«Невроньюс» (www.nevronews.ru)** ■

Померанцева Тетяна Іванівна

Померанцева Тетяна Іванівна розпочала свою трудову діяльність в 1977 році після проходження інтернатури в 1976–1977 роках з невропатології лікарем-невропатологом Брянківської міської лікарні Луганської області. З 1978 року по 1985 рік — лікар-невролог дитячого неврологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні.

З 1985 року зі створенням Луганської обласної дитячої клінічної лікарні обіймала посаду завідуючої відділенням для дітей від 1 місяця до 3 років з ураженням нервової системи та порушенням психіки Луганської обласної дитячої клінічної лікарні, очолювала дитячу неврологічну службу Луганської області на посаді головного позаштатного дитячого невролога Головного управління охорони здоров'я Луганської обласної державної адміністрації (ЛОДА). Має вищу кваліфікаційну категорію за спеціальністю «дитяча неврологія».

За цей період під безпосереднім її керівництвом була організовано структурована дитяча неврологічна служба Луганської області. Постійно як головний невролог Головного управління охорони здоров'я Т.І. Померанцева проводила консультації дітей із найтяжчою патологією нервової системи, завдяки особистому професіоналізму, ініціативності, наполегливості добилась покращення якості надання медичної допомоги дітям з неврологічною патологією, що дало змогу реально вплинути на зменшення показника інвалідності внаслідок неврологічних захворювань.

У 1993 році, користуючись великим практичним досвідом роботи з хворими дітьми на нейроінфекційні захворювання, захистила кандидатську дисертацію та за сумісництвом працювала з 1994 року асистентом, а з 2003 року — доцентом кафедри неврології та нейрохірургії Луганського державного медичного університету; є автором 53 наукових друкованих праць.

Із 2002 по 2010 рік — президент Асоціації дитячих неврологів України. Брала активну участь у розробці наказу МОЗ України № 214 «Про удосконалення неврологічної допомоги дітям в Україні», розробці та впровадженні на державному рівні в практику охорони здоров'я Класифікації уражень нервової системи у новонароджених та дітей старшого віку, у створенні Державної концепції удосконалення неврологічної допомоги і профілактики інвалідності.

Т.І. Померанцева нагороджена почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я України (2000, 2003, 2008, 2010, 2015 рр.) та Почесною подякою Міністерства охорони здоров'я

(2008 р.), почесними грамотами ЛОДА та Департаменту охорони здоров'я ЛОДА.

У 2011 році Т.І. Померанцевій присвоєно високе звання заслуженого лікаря України.

Мирне життя людей Луганської області обірвалось в зв'язку з політичними подіями в країні та області (2013, 2014), через що Т.І. Померанцева покидає межі рідного міста Луганська і працює в Національній спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» м. Києва, де продовжує



свою трудову діяльність впродовж року — з вересня 2014 року по вересень 2015 рік.

З великим бажанням відновити та покращити стан неврологічної допомоги дітям Луганської області з вересня 2015 року очолює відділення для дітей з ураженням центральної нервової системи і порушенням психіки Луганської обласної дитячої клінічної лікарні (м. Лисичанськ), де здійснюється лікувальна й реабілітаційна допомога дітям з органічними ураженнями нервової системи, реалізація яких загострилась внаслідок взаємодії соціально-політичних тригерів у сучасних умовах життя.

Відлуння подій, що відбувалися, ми чуємо зараз, будемо чути і через багато років, тому що травми війни глобальні для цілих прийдешніх поколінь, що знайшло своє відображення в доповіді Т.І. Померанцевої «Соціальні тригери нервово-психічних розладів у дітей Луганської області», з якою вона в 2019 році виступила на III Всеукраїнській науково-практичній школі з проблем аутизму, (м. Полтава), на XIII Міжнародному баварському симпозиумі «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєді-

яльності» (м. Львів), II Національному конгресі «Актуальні питання перинатальної неврології» (м. Київ).

Т.І. Померанцева має заслужений авторитет у колективі Луганської обласної дитячої клінічної лікарні та у медичній спільноті нашої області та України, має високу особисту відповідальність, дисциплінованість, працелюбність та ініціативність, бере активну участь у державних, міжнародних неврологічних конференціях та симпозиумах, є новатором в лікарняній практиці, докладає зусиль для удосконалення професійного зростання молодих дитячих неврологів, захисту інтересів членів Асоціації, активної співпраці на різних рівнях державного і закордонного професійного спілкування лікарів.

**Завідувач кафедри дитячої неврології
та медико-соціальної реабілітації,
директор ДЗ «Український медичний центр
реабілітації дітей з органічним ураженням
нервової системи МОЗ України»
В.Ю. Мартинюк ■**

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 (титульний 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 *GIF, 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 перевірені. 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 plagiat. 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 публікацій 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»). ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕВРОЛОГІЯ		
Н01305	Атлас электроэнцефалограмм детей с различной патологией головного мозга / Полякова В.Б. — 280 с.	520,00
Н01288	Блокады периферических нервов / Бюттнер Й. — 272 с.	390,00
Н01257	Ботулинический токсин типа А / Ласкави Р. — 104 с.	261,00
Н01300	Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции / Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. — 242 с.	240,00
Н01020	Головная боль. Сборник статей под редакцией проф. О. Морозовой. — 152 с.	100,00
Н01229	Дельфинотерапия для детей / А. Смолянинов. — 88 с.	240,00
Н01175	Деменция. Справочник врача / Под ред. В.А. Вербенко. — 88 с.	100,00
Н01252	Детская неврология: учебник. В 2 томах. Том 1 / Петрухин А.С. — 272 с.	741,00
Н01006	Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. /Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. — 372 с.	110,00
Н01336	Діагностичні алгоритми в неврології / Гриб В.А., Яворська Н.П., Смілевська В.В., Генік С.І. — 48 с.	180,00
Н01334	Діагностичні алгоритми в неврології / Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І. — 40 с.	160,00
Н01030	Заболевания и травмы периферической нервной системы / М.М. Одинак.	390,00
Н01312	Иллюстрированная неврология развития / Скворцов И.А. — 352 с.	480,00
Н01298	Инсульт. Руководство для врачей / Стаховский Л.В. — 400 с.	661,00
Н01136	Инсульт: диагностика, лечение, профилактика (2-е изд.)/ З.А.Суслина, М.А.Пирадов. — 288 с.	405,00
Н01216	Иппотерапия для детей / А.Смолянинов. — 90 с.	240,00
Н01328	Ишемический инсульт / Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. — 286 с.	365,00
Н01241	Інноваційні вектори нейрореабілітації. Логіка та менеджмент мультидисциплінарного підходу у відновній медицині / У.Б. Лущик. — 268 с.	200,00
Н01188	Инсульт. Тактика, стратегия ведения, профилактика, реабилитация та прогнози (посібник для лікаря-практика) / І.С. Зозуля, Ю.І. Головченко, О.П. Онопрієнко. — 320 с.	400,00
Н01233	Ішемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик / О.В. Ткаченко, І.О. Цьоха. — 112 с.	100,00
Н01146	Кинезотерапия поясничного остеохондроза / В.Я. Фищенко, И.А. Лазарев, И.В. Рой. — 96 с.	50,00
Н01344	Кинетоз / Поляков Б.И. — 328 с.	350,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

H01301	Клеточная терапия болезни Паркинсона / С.В.Анисимов. — 320 с.	140,00
H01148	Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю.Д. Кропотов. — 512 с.	500,00
H01101	Конспект невролога. Часть 1: Острые нарушения мозгового кровообращения у детей и взрослых / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 128 с.	50,00
H01102	Конспект невролога. Часть 2: Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
H01103	Конспект невролога. Часть 3: Болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсомния, синдром эмоционального выгорания / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 98 с.	50,00
H01104	Конспект невролога. Часть 4: Головная боль / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
H01105	Конспект невролога. Часть 5: Эпилепсия / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
H01152	Конспект невролога. Часть 6: Вопросы реабилитации / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
H01165	Конспект невролога. Часть 7: Раритетные синдромы и заболевания у взрослых / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 72 с.	50,00
H01166	Конспект невролога. Часть 8: Раритетные синдромы и заболевания у детей / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
H01262	Лекции по неврологии развития / Пальчик А.Б. — 368 с.	396,00
H01151	Лечим позвоночник и нервы по Брэгу / С. Столетов. — 160 с.	50,00
H01342	Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия и ее связь с лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофией / Казаков В.М., Руденко Л.И., Скоромец А.А. — 374 с.	420,00
H01155	Лучевая диагностика рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, Н.А. Тотолян, А.В. Пахомов. — 128 с.	135,00
H01149	Медицинская реабилитация постинсультных больных / Под редакцией И.З. Самосука, В.И. Козьякина, М.В. Лободы. — 424 с.	200,00
H01337	Наставничество сумашедшего. Эксперимент Уильяма Берроуза / Э.Дж.Лис. — 228 с.	300,00
H01087	Неврология и нейрохирургия: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. — 624 с.	450,00
H01088	Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. Том 2 Нейрохирургия (2-е изд., испр. и доп.) / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. — 420 с.	756,00
H01325	Неврология раннего детского возраста / Евтушенко С.К. — 287 с.	250,00
H01375	Неврология. Атлас-справочник / Сиделковский А. Л. — 856 с.	1550,00
H01222	Нейрокинестерапия. Рука — мозг: Практическое руководство / А.Г. Смолянинов. — 52 с.	240,00
H01191	Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболіти в інтенсивній терапії уражень нервової системи: Методичний посібник / І.С. Зозуля, В.Ю. Мартинюк, О.А. Майструк. — 132 с.	60,00
H01192	Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы / И.С. Зозуля, В.Ю. Мартинюк, О.А. Майструк. — 132 с.	60,00
H01231	Нейрореабилитация: сборник лекций (том 1) / В.А. Малахов. — 170 с.	50,00
H01297	Нервные болезни. 5-е издание. Руководство для врачей / Ходос Х.-Б.Г. — 616 с.	693,00
H01144	Нервные болезни. Учебник / В.Д. Трошин. — 832 с.	462,00
H01329	Нервные болезни. Учебник для мед.вузов / Одинак М.М. — 600 с.	537,00
H01189	Нетрадиційне лікування та профілактика нервових хвороб. Довідник лікаря-практика / О.П. Онопрієнко. — 512 с.	400,00
H01029	О здоровых и больных нервах. (Подарочное издание) /Д-р Р. фон Крафт-Эбинг. — 128 с.	80,00
H01001	О здоровых и больных нервах. /Д-р Р. фон Крафт-Эбинг. — 120 с.	50,00

H01286	Общая неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. — 704 с.	840,00
H01180	Основні синдроми ураження нервової системи при невідкладних станах. Навчальний посібник / В.Г. Марченко, І.Б. Савицька, Б.С. Федак. — 240 с.	60,00
H01069	Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник (10-е изд.) / О.С. Левин. — 368 с.	336,00
H01281	Острая кривошея у детей. Пособие для врачей / А.В.Губин. — 72 с.	55,00
H01177	Острая церебральная недостаточность (4-е изд., исправ. и доп.) / В.И.Черный, В.Н. Ельский, Г.А. Городник. — 434 с.	250,00
H01003	Острая церебральная недостаточность / Черный В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. 3-е изд. — 440 с.	160,00
H01178	Очерки по психологии, психотерапии и деонтологии в неврологии / А.Я. Теленгатор. — 128 с.	150,00
H01339	Прикладная неврология / Сиделковский А.Л., Дюдина И.А. — 540 с.	1350,00
H01374	Пропедевтика неврології в питаннях та відповідях / Онопрієнко О.П., Головченко Ю.І. — 264 с.	300,00
H01013	Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение) / С.К. Евтушенко, М.А. Москаленко. — 254 с.	280,00
H01280	Реабілітація хворих з синдромом м'язової спастичності / В.О. Малахов. — 162 с.	80,00
H01215	Рука - мозг / А. Смолянинов, А. Ванцова. — 112 с.	240,00
H01228	Руководство по неврологии: руководство / Под ред. Н.Н. Яхно. — 688 с.	564,00
H01296	Семиотика нервных болезней / Никифоров А.С. — 336 с.	446,00
H01007	Синдром мышечной гипотонии у новорожденных и детей раннего возраста (учебно-методическое пособие) / Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. — 240 с.	50,00
H01341	Синдром Талоса-Ханта. Дифференциальная диагностика / Пономарев В.В.	650,00
H01047	Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / В.Н. Шток. — 504 с.	446,00
H01268	Статические двигательные-когнитивные тесты с биологической обратной связью по опорной реакции / Кубряк О.В. — 88 с.	261,00
H01205	Топическая диагностика заболеваний нервной системы / Н.Н.Команденко.	119,00
H01321	Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. — 64 с.	50,00
H01320	Фантомная боль с метамерных позиций / Берсенев В. — 120 с.	120,00
H01346	Физиотерапия. Практический атлас / Пономаренко Г.Н.	680,00
H01243	Церебральный инсульт. Нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения. Атлас исследований / Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Скоромец А.А. — 152 с.	475,00
H01287	Частная неврология / А. С. Никифоров, Е. И. Гусев. — 768 с.	1135,00
H01322	Шкалы в общей и детской неврологии. Научно-практическое и методическое пособие / Евтушенко С.К., . — 104 с.	220,00
H01318	Шкалы в общей и детской неврологии. Научно-практическое и методическое пособие / Евтушенко С.К. — 104 с.	220,00
H01274	Эпилепсия. Диагноз и лечение / Зенков Л.Р. — 176 с.	347,00
ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
H01332	Локальное лечение боли (6-е изд.) / Юрген Фишер. — 192 с.	490,00
ПІДРУЧНИКИ		
У02181	Неврология, підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV р.ак. / Григорьева І.А., Соколова Л.І. — 672 с.	486,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, вертебральной и лицевой чешуи, а также восстановительные 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 неврохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характеристик боли 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: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин: феллелсин, 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 явного терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 3 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 судорожно-нервного конфликта, компрессионного стеноза нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация неврохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического

лечения тригеминальной невралгии:

- чрезкожная термодеструкция;
- чрезкожная инъекция глицерола в тригеминальную шпунтуру;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрезкожная коагуляция ганглиона узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невропатия) 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 возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

Важное этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травма тканей носоглоточного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (иногда) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкую боль и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при stroke) формируются следующие параличи мимических мышц:

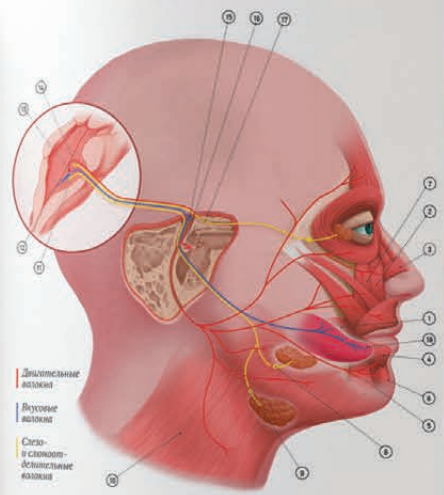


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — лобная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подложечная мышца шеи (подплатка); 11 — верхнее слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — длинное слюноотделительное ядро; 14 — слезное ядро; 15 — каленчатый узел; 16 — стреловидный нерв; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык.

Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар.

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



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.

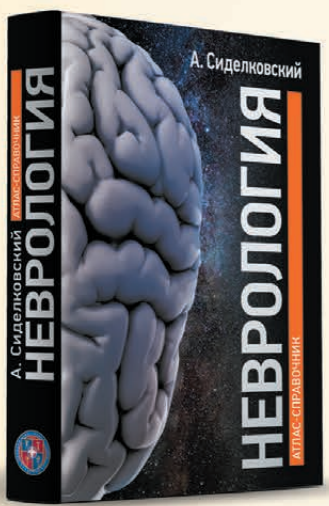
Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

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, показатели 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

АКТОВЕГІН

ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Зображення упаковки носить ілюстративний характер.

*мається на увазі, що Актовегін підвищує виживання клітин в умовах ішемії. Buchmayer F, Pleiner J, Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.
Діюча речовина. Депротейнізований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегін концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції; лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка); лікування діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливість гіпергідратації. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та

мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпечності та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актовегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж 20-36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актовегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актовегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо згідно з оцінкою кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезію та оніміння стоп чи ніг, зменшувались порушення вібраційної чутливості та поліпшувалась якість життя пацієнтів. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розподілі небажаних явищ. **Побічні реакції.** Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи

алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, прилипливі жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задуди; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. МОЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/16098/01/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмБХ, Німеччина (таблетки, вкриті оболонкою) або Такеда Австрія ГмБХ, Австрія (розчин для ін'єкцій)).

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату, інформації для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: +380 44 390 09 09, ТОВ «Такеда Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Елевен, 2-й поверх, тел.: +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29 www.takeda.ua

