

ІННОВАЦІЙНИЙ ПРОРИВ У ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Терапія хвороби Паркінсона за допомогою леводопи часто ускладнюється розвитком моторних флуктуацій (затримка «включення», «виснаження» дози леводопи та інші). Ці явища зазвичай відсутні на початку терапії леводопою, але виникають все частіше при постійному лікуванні й можуть серйозно погіршити якість життя.

Дацептон® — швидкодіючий агоніст дофамінових рецепторів для лікування моторних флуктуацій (феномен «включення — виключення») у пацієнтів із хворобою Паркінсона, який достовірно скорочує час до «включення» на пізній стадії.

Підшкірні ін'єкції Дацептону робляться за допомогою шприц-ручки D-mine® Pen.

Шприц-ручка D-mine® Pen від «ЕВЕР Фарма» — це ручка для підшкірних болюсних ін'єкцій апоморфіну при хворобі Паркінсона:

- автоматична система доставки забезпечує можливість використання в пацієнтів з моторними порушеннями при хворобі Паркінсона;
- можливість корекції дози та функція безпечної зупинки гарантують високу безпеку й комфортне використання;
- міцний металевий корпус дозволяє використовувати шприц-ручку до трьох років.

У дослідженні **Merello et al.** порівняли середній час початку дії підшкірних ін'єкцій апоморфіну з пероральним прийомом диспергованої леводопи.

Даний показник для підшкірних ін'єкцій апоморфіну виявився достовірно меншим порівняно з леводопою (рис. 1).

У дослідженні **Isaacson et al.** дослідили моторні симптоми в пацієнтів із хворобою Паркінсона, які мали відтермінований початок дії леводопи при пероральному прийомі одразу після пробудження (раннє ранкове «включення»), до і після лікування за допомогою підшкірних ін'єкцій апоморфіну з використанням шприц-ручки.

Практично всі учасники (95,5 %) продемонстрували зменшення часу до «включення», що підтверджує 95-відсоткову частоту відповіді в попередніх дослідженнях.

Об'єктивна оцінка за шкалою Хен — Яра, а також за уніфікованою шкалою оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS) підтвердила, що підшкірні ін'єкції апоморфіну достовірно покращували моторну функцію.

Підшкірні ін'єкції апоморфіну продемонстрували більшу ефективність щодо відновлення стану «включення» порівняно з монотерапією леводопою:

- клінічне покращення було продемонстроване майже в усіх пацієнтів;
- менша частота відсутності відповіді на дозу;
- більш швидке «включення» в переважній більшості пацієнтів.

Пацієнти з ранковою акінезією можуть отримати користь від комбінації підшкірних ін'єкцій апоморфіну (забезпечують швидкий ефект) з леводопою для перорального прийому (надає більш тривалий ефект) (рис. 2).

ВИСНОВОК

Затримка «включення» вказує на сповільнення всмоктування леводопи, що може бути наслідком уповільненого випорожнення шлунка й призводити до затримки проходження через гематоенцефалічний бар'єр. Тривала ранкова акінезія, під час якої пацієнти залишаються в стані «виключення» до початку терапевтичної відповіді на першу ранкову дозу леводопи, може сильно погіршити якість життя.

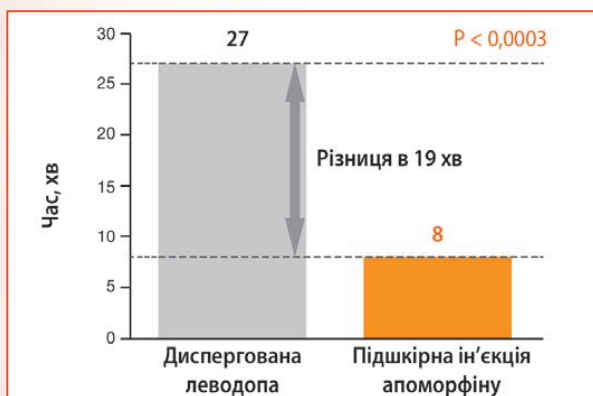


Рисунок 1. Початок дії після підшкірних ін'єкцій апоморфіну порівняно з дисперговою леводопою у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Подвійне сліпе дослідження щодо порівняння підшкірних ін'єкцій апоморфіну за допомогою шприц-ручки з дисперговою леводопою, N = 12; пацієнти не приймали ліки протягом 12 годин до початку дослідження о 09:00 та отримували досліджувані ліки 2 дні поспіль.

Merello M. et al. Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study. Clin. Neuropharmacol. 1997 Apr. 20(2). 165-7.

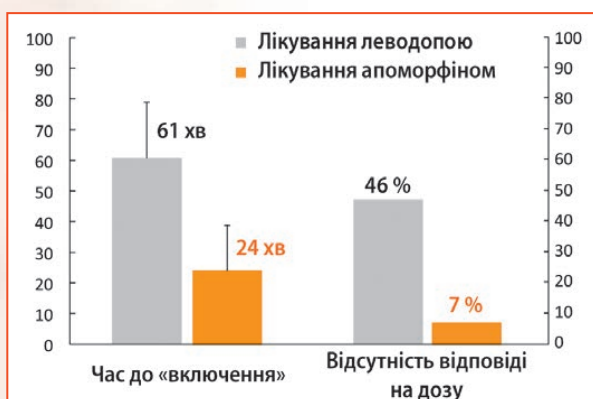


Рисунок 2. Порівняння ефективності підшкірних ін'єкцій апоморфіну та перорального прийому леводопи при ранковій акінезії в пацієнтів із хворобою Паркінсона. Час до «включення» і частота відсутності відповіді на дозу під час лікування леводопою порівняно з апоморфіном (повний набір даних для аналізу, n = 88). Пацієнти реєстрували свій час до «включення» після прийому леводопи або апоморфіну шляхом позначення «так» або «ні» в щоденнику кожні 5 хвилин до початку «включення» (час очікування не більше ніж 60 хвилин). Значення «100 хвилин» зараховувалося для пацієнтів, які не мали «включення» протягом 60 хвилин.

Isaacson S. et al. Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinesia in Parkinson's Disease. Mov. Disord. Clin. Pract. 2017 Jan-Feb. 4(1). 78-83.

Швидкого й надійного ефекту можна досягти за допомогою підшкірних ін'єкцій Дацептону, використовуючи шприц-ручку D-mine® Pen.

Існують доказові клінічні дані, які демонструють, що ін'єкції Дацептону достовірно скорочують час до «включення» на пізній стадії хвороби Паркінсона, тим самим покращуючи якість життя.

Докладніше читайте на с. 62

Дацептон® — швидкодіючий агоніст дофамінових рецепторів, який достовірно скорочує час до «включення» на пізній стадії хвороби Паркінсона.

«ВКЛЮЧЕНИЙ»

Шприц-ручка D-mine® Pen дозволяє пацієнту контролювати «включення» та покращує якість життя.

Дацептон®, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл. Склад: 1 мл розчину містить 10 мг апоморфіну гідрохлориду гемігідрату; допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (E 223), кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Показання.** Лікування моторних флуктуацій (феномен «включення-виключення») у пацієнтів із хворобою Паркінсона, стан яких недостатньо контролюється пероральними протипаркінсонічними препаратами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Пригнічення функції дихання, деменція, психотичні захворювання або печінкова недостатність. Апоморфіну гідрохлорид гемігідрат не можна застосовувати пацієнтам, які мають відповідь «включення» на леводопу з тяжкою дискінезією або дистонією. Супутнє застосування з ондансетроном. **Препарат Дацептон®, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, протипоказаний дітям та підліткам віком до 18 років.** **Побічні реакції.** З боку *крової та лімфатичної системи.* Нечасто: повідомляли про розвиток гемолітичної анемії і тромбоцитопенії у пацієнтів, які отримували апоморфін. Рідко: еозинофілія рідко спостерігалася під час лікування апоморфіну гідрохлоридом гемігідратом. З боку *імунної системи.* Рідко: оскільки препарат містить натрію метабісульфіт, можливі алергічні реакції (зокрема, анафілаксія і бронхоспазм). *Психічні розлади.* Дуже часто: галюцинації. Часто: нейропсихічні розлади (зокрема, легка транзиторна сплутаність свідомості та зорові галюцинації) спостерігалися під час лікування апоморфіну гідрохлоридом гемігідратом. Частота невідома: розлади контролю імпульсивної поведінки (патологічна пристрасність до азартних ігор, підвищене лібдо, гіперсексуальність, нелінійний погляд до покупок або витрачання грошей, булімія та компульсивне переїдання) можуть спостерігатися у пацієнтів під час лікування агоністами допаміну, включаючи апоморфін; агресія, тривожне збудження. З боку *нервової системи.* Часто: транзиторний седативний ефект при введенні кожної дози апоморфіну гідрохлориду гемігідрату може спостерігатися на початку лікування; зазвичай цей ефект минає через кілька тижнів після початку лікування; застосування апоморфіну супроводжується сонливістю; також повідомляли про випадки запаморочення. Нечасто: апоморфін може індукувати дискінезії під час періоду «включення», які в деяких випадках можуть бути тяжкими і призвести до відміни терапії у певній кількості пацієнтів; застосування апоморфіну супроводжувалося епізодами раптового засинання. Частота невідома: неприємність; головний біль. З боку *судин.* Нечасто: ортостатична гіпотензія спостерігається нечасто та зазвичай є транзиторною. *Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади.* Часто: позіхання спостерігалося під час лікування апоморфіном. Нечасто: повідомляли про утруднене дихання. З боку *шлунково-кишкового тракту.* Часто: нудота і блювання, особливо у початковий період лікування апоморфіном, зазвичай при відсутності застосування домперидону. З боку *шкіри та підшкірної клітковини.* Нечасто: повідомлялося про локальні та генералізовані висипання. *Системні розлади та ускладнення у місці введення.* Дуже часто: у більшості пацієнтів спостерігаються реакції у місці ін'єкції, особливо при безперервному застосуванні, зокрема підшкірні вузлики, ущільнення, еритема, болючість і паникуліт; можливі інші місцеві реакції (зокрема, подразнення, свербіж, синці та біль). Нечасто: повідомляли про некроз і виразки у місці ін'єкції. Частота невідома: повідомляли про периферичний набряк. *Результати лабораторних досліджень.* Нечасто: повідомляли про позитивні проби Кумбса при лікуванні пацієнтів апоморфіном. **Більше інформації можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску:** за рецептом. **Дата останнього перегляду:** березень 2020. **Заявник:** ЕВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Обербургау 3, 4866 Унтерзах-Аттерзее, Австрія.

Дацептон®
Апоморфіну гідрохлорид

для підшкірного використання

¹ Österreichische Post AG, MZ 072037411 M. MEDIAMEDIA Verlag, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, ISSN 2223-0629.

² <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/080-001.html>.

³ <http://www.ebrsr.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com

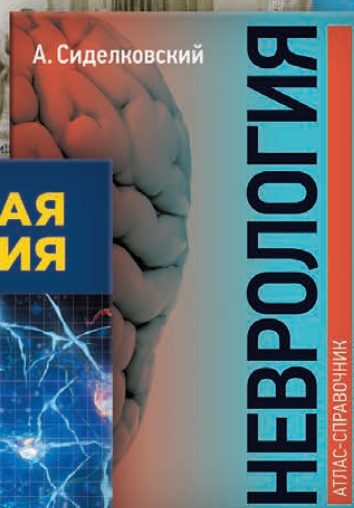
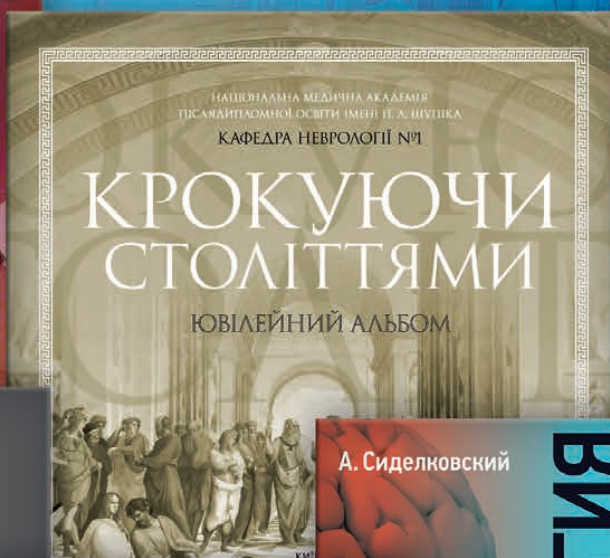


Том 16, № 7, 2020



AKSİMED

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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, № 7, 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/ReMeO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO





МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal

Том 16, № 7, 2020

p-ISSN 2224-0713

e-ISSN 2307-1419

Передплатний індекс: 91338

*Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал*

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



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

Завідуюча редакцією Куприненко Н.В.

Адреса для звернення:

З питань передплати:

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

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

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти, протокол № 3 від 30.06.2020 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. 15,58.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2020-inj-117.

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)

Дзяк Л.А. (Дніпро, Україна)

Дубенко А.Є. (Харків, Україна)

Дубенко О.Є. (Харків, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Карабань І.М. (Київ, Україна)

Кирилова 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)

Міщенко 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

Сторінка редактора

Звернення проф. С.К. Євтушенка8

Огляд

*Мартинюк В.Ю., Швейкіна В.Б.,
Знаменська Т.К., Нікуліна Л.І.*

Особливості механізмів патогенезу
і ранні діагностичні критерії гіпоксично-
ішемічного ушкодження головного мозку
в новонароджених дітей (частина 1)11

Оригінальні дослідження

Боженко М.І.

Характеристики якості життя хворих
на розсіяний склероз залежно
від типу больового синдрому21

*Тріщинська М.А., Кононов О.Є.,
Бельська І.В.*

Патогенетично обґрунтована профілактика
цереброваскулярних захворювань у хворих
із коронавірусною інфекцією28

Novell R., Esteba-Castillo S., Rodriguez E.

Синдром дефіцита уваги
с гіперактивністю и проблемное
поведение у молодых людей
с пограничными когнитивными
нарушениями/легкими нарушениями
интеллектуального развития
от пограничной до легкой степени:
эффективность и безопасность
ГАМКергического препарата (Гамалате B₆)39

Палагута Г.В., Євтушенко С.К.

Випадок гострого мієліту
як неврологічне ускладнення
COVID-1949

Contents

Editor Page

Appeal of Prof. Stanislav Yevtushenko8

Review

*V.Yu. Martyniuk, V.B. Shveikina,
T.K. Znamenska, L.I. Nikulina*

Features of pathogenesis
and early diagnostic criteria
of hypoxic-ischemic brain injury
in newborns (part 1)11

Original Researches

M.I. Bozhenko

Quality of life characteristics in multiple
sclerosis patients depending
on the type of pain syndrome21

*M.A. Treshchinskaia, O.Ye. Kononov,
I.V. Belskaia*

Pathogenetically substantiated prevention
of cerebrovascular disorders
in patients with coronavirus disease28

R. Novell, S. Esteba-Castillo, E. Rodriguez

Efficacy
and safety of a GABAergic drug
(Gamalate® B₆):
effects on behavior
and cognition
in young adults
with borderline-to-mild intellectual
developmental disabilities
and ADHD39

H.V. Palahuta, S.K. Yevtushenko

A case of acute myelitis as
a neurological complication
of COVID-1949

Боярчук О.Р., Волоха А.П.,
Бондаренко А.В., Костюченко Л.В.,
Гільфанова А.М.

Проблемні питання ранньої діагностики
атаксії-телеангіектазії 55

Stuart Isaacson, Mark Lew,
William Ondo, Jean Hubble,
Thomas Clinch, Fernando Pagan

Підшкірна ін'єкція апоморфіну
для лікування ранкової акінезії
при хворобі Паркінсона 62

Новини неврології

США отримали права
на препарат Арлеверт® 70

Практикуючому неврологу

Свистільник В.О.

Сучасні діагностичні аспекти спінальних
м'язових атрофій і стратегії лікування
в дітей 71

Слободін Т.М.

Комплексна корекція метаболізму
при когнітивних порушеннях: теоретичні
передумови використання цитиколіну
та *Bacopa monnieri* 76

Марута Н.О., Федченко В.Ю.

Ефективність препарату Лафаксин XR
(венлафаксин) у терапії рекурентних
депресивних розладів 85

Свістільник Р.В.

Сучасні концепції виникнення болю
та можливості його подолання
в загальній лікарській практиці 93

Поливода М.В.

Расагилін: інгібітор MAO-B
второго покоління
для лікування хвороби Паркінсона 103

Ширалиєва Р.К., Мирзоев А.Х.

Клинико-нейровизуализационные
корреляции при рассеянном склерозе 111

O.R. Boyarchuk, A.P. Volokha,
A.V. Bondarenko, L.V. Kostyuchenko,
A.M. Hilfanova

Outstanding problems of early diagnosis
of ataxia-telangiectasia 55

Stuart Isaacson, Mark Lew,
William Ondo, Jean Hubble,
Thomas Clinch, Fernando Pagan

Apomorphine subcutaneous injection
for the management of morning akinesia
in Parkinson's disease 62

Neurology news

The United States received
the rights to Arlevert® 70

To Practicing Neurologist

V.O. Svystilnyk

Contemporary aspects
of spinal muscular atrophy diagnosis
and the treatment strategies in children 71

T.M. Slobodin

Comprehensive metabolic correction
in cognitive impairment: theoretical
background for using citicoline
and *Bacopa monnieri* combination 76

Maruta N.O., Fedchenko V.Yu.

Effectiveness of Lafaxin XR (venlafaxine)
in the therapy
of recurrent depressive disorders 85

R.V. Svistilnik

Modern concepts of pain
and the opportunities of its overcoming
in general medical practice 93

Polivoda M.V.

Rasagiline: a second-generation MAO-B
inhibitor for the treatment
of Parkinson's disease 103

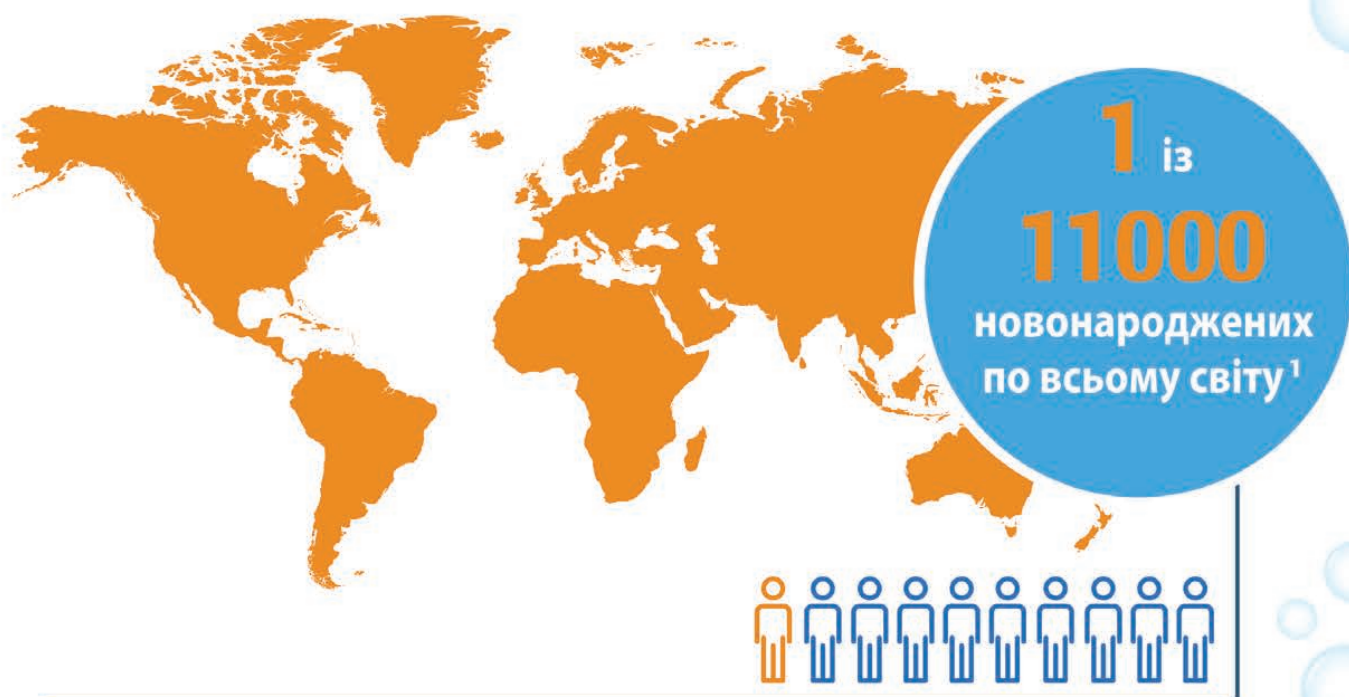
R.K. Shiraliyeva, A.H. Mirzayev

Clinical neuroimaging correlations
in multiple sclerosis 111

Що нам відомо про спінальну м'язову атрофію?

Спінальна м'язова атрофія (СМА) – це найчастіша причина дитячої смертності від спадкових захворювань^{1, 2}

СМА вражає приблизно...



СМА зазвичай діагностується у дитячому віці. Хвороба характеризується ураженням рухових нейронів спинного мозку і порушенням дихання, ковтання, функцій інших органів і систем¹⁻⁸

СМА — захворювання всього тіла¹⁻⁸

Література: 1. Belter L. et al. Journal of Neuromuscular Diseases 5, 2018;167-176. 2. Bowerman et al. Disease Models & Mechanisms, 2017;(10):943-954. 3. Артеменко В.Ю., Плотная Е.В. Journal of Perioperative Medicine, Jan. 2018, Vol. 1, № 1. 4. Simone C. et al. Cell. Mol. Life Sci. (2016) 73:1003-1020. 5. Rudnik-Schoë Neborn S. et al. Muscle Nerve, 42: 144-147, 2010. 6. Hamilton G. & Gillingwater T.H. Trends in Molecular Medicine, Jan. 2013, Vol. 19, № 1. 7. Nery F.C. et al. Neurol Genet 2019;5:e353. 8. Mercuri E. et al. Neuromuscular Disorders, 28 (2018): 103-115.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33, Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



Комітету ВР України з питань
здоров'я нації, медичної допомоги
та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

**ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН

« 25 50 »

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

« 250 500 »

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

« 10 000 100 »

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Тао Е.А., Моисеев А.С.,
Новиков П.И., Буланов Н.М.,
Носова Н.Р., Моисеев С.В.

Эффективность семейного скрининга
при болезни Фабри 116

Рецензії

Неврология в зеркале жизни
(размышления над новой книгой
А.Л. Сиделковского «Неврология.
Атлас-справочник». Киев: Паблш Про,
2020. 856 с.) 123

Наші сучасники

Ася Іванівна Екзархова 126

Офіційна інформація

XI Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації» 127

Контраверсійна неврологія

Банан, корица
и крепкий сон 130
Можно ли делить таблетки
пополам? 130

Вимоги до оформлення статей 131

Медична книга 133

E.A. Tao, A.S. Moiseev,
P.I. Novikov, N.M. Bulanov,
N.R. Nosova, S.V. Moiseev

Efficacy of family screening
in Fabry disease 116

Reviews

Neurology in the mirror of life
(reflections on a new book
by A.L. Sidelkovskiy “Neurology.
Atlas-reference book”. Kyiv: Publish Pro,
2020. 856 p.) 123

Our contemporaries

Asia Ivanivna Ekzarkhova 126

Official Information

XI International Medical Forum “Innovations
in Medicine — the Health of the Nation” 127

Controversion Neurology

Banana, cinnamon
and deep sleep 130
Can pills be split
in half? 130

Guidelines for submitting articles 131

Medical Book 133

Дорогі колеги!



Міжнародний день невролога 1 грудня 2020 р. збігся з важливою подією для «Міжнародного неврологічного журналу» — ми знову увійшли в Перелік наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (категорія Б)! У цій знаменній події заслуга не тільки членів редакції, редакційної ради, але й авторів, які опублікували свої статті в нашому журналі. Була надрукована низка гідних робіт з неонатальної і дитячої неврології (не тільки українських авторів). Ми активно підтримуємо освітні неврологічні програми у формі вебінарів з публікаціями окремих статей у журналах. Активно функціонує рубрика «Контраверсійна неврологія». Читачі також з інтересом сприйняли новий розділ у журналі — «Наші сучасники».

Навчайтеся у вчителя, але постійно здобуйте й поновлюйте свої професійні знання, бійтеся трафаретності й рутини у своїй роботі, навчайтеся на чужих помилках і не припускайтеся своїх. Неврологія — це не тільки

обсяг спеціальних знань і умінь, а й особливе клінічне мислення, що суттєво відрізняється від інших дисциплін, особливий менталітет професії, що й виділяє нас, неврологів, серед інших лікарських спеціальностей.

З нагоди Міжнародного дня невролога редакція «Міжнародного неврологічного журналу» вітає дитячих і дорослих неврологів! Бажаємо кожному з вас, дорогі колеги, здоров'я, відсутності втоми від роботи і професійної затребуваності на довгі роки!

Ваш професор Станіслав Євтушенко ■



UKRAINIAN ACADEMY OF CHILDHOOD DISABILITY

УКРАЇНСКА АКАДЕМІЯ ДИТЯЧОЇ ІНВАЛІДНОСТІ

УКРАЇНА, 04209, М.КИЇВ, ВУЛ БОГАТИРСЬКА, 30

ПОШТА:
uacd2019 @ gmail.com

КОНТАКТИ:
(044) 201-35-11 (050) 381-12-33

САЙТ:
childneuro.gov.ua/academia

№ 08 від 27.11.2020р.

Лауреату Державної премії України
Заслуженому діячу науки і техніки України
д.м.н., професору С.К.Євтушенко

Шановний Станіславе Костянтиновичу!

Засвідчую Вам свою повагу та висловлюю щирі слова подяки, як засновнику та головному редактору Міжнародного неврологічного журналу, за неухильну підтримку становлення дитячої неврологічної служби в Україні. За 2020 рік за Вашої особистої ініціативи в МНЖ надруковані статті по історії дитячої неврологічної служби та започатковано в рубриці «Наші сучасники» ознайомлення медичної громади з провідними фахівцями дитячими неврологами.

Разом з тим, в умовах запропонованої МОЗ України реформи медичної галузі виникає занепокоєння з приводу можливої руйнації створеної за останні десятиліття спеціалізованої допомоги дитячому населенню України, зокрема дитячої неврологічної служби.

За останні п'ять років показник інвалідності у дітей збільшився на 6,9%. Кількість дітей з інвалідністю на 01.01.2019 року складає 161594, більше як у 100000 дітей інвалідність прямо або побічно пов'язана з патологією нервової системи. При значному зменшенні показника народжуваності показники дитячої і маюкової смертності залишаються відносно незмінними. За цих обставин переведення дитячої неврологічної служби в субспеціальність в

педіатрії не буде сприяти покращенню допомоги дітям, зокрема дітям з обмеженням життєдіяльності (діти з загрозою формування інвалідності, діти з інвалідністю), так як субспеціальність не передбачає можливість дотримання нормативної бази, яка регламентує дитячу неврологічну службу як окрему спеціальність. При цьому слід підкреслити, що на сьогодні дитячі неврологи є основними фахівцями в галузі дитячої реабілітації.

За даними Європейського педіатричного неврологічного товариства (EPNS) в багатьох країнах Європи (Чехія, Румунія, Фінляндія, Сербія, Грузія, Латвія, Естонія) дитяча неврологічна служба є окремою спеціальністю. В Польщі через п'ять років після переведення спеціалізованих дитячих служб в субспеціальності було здійснено повернення трьох дитячих служб (дитяча неврологія, дитяча психіатрія, дитяча кардіологія) в окремі спеціальності, що було обумовлено катастрофічним погіршенням надання спеціалізованої допомоги дітям.

Шановний Станіславе Костянтиновичу, зичу Вам як видатному фахівцю медичної спільноти України доброго здоров'я, наснаги і успіхів у розвитку демократичних засад подальшого становлення та величного визнання української медицини.

З повагою,
Голова Правління ГО «УАДІ»,
директор ДЗ «Український
медичний центр реабілітації
дітей з органічним ураженням
нервової системи МОЗ України»,
зав. кафедри дитячої неврології
та медико-соціальної реабілітації
НМАПО імені П.Л.Шупика



В.Ю. Мартинюк

УДК 616.831-001.8-005.4-053.31

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218241>Мартинюк В.Ю.¹, Швейкіна В.Б.², Знаменська Т.К.², Нікуліна Л.І.²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ, Україна

Особливості механізмів патогенезу і ранні діагностичні критерії гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в новонароджених дітей (частина 1)

Резюме. Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології та дитячої неврології — питанню ранньої діагностики перинатального ушкодження головного мозку гіпоксично-ішемічного генезу в новонароджених, зокрема передчасно народжених дітей. У роботі проаналізовано наукову літературу про механізми перинатального ушкодження головного мозку гіпоксично-ішемічного генезу. Наведені нові дані про особливості функціонування, ушкодження, а також про механізми загибелі клітин нейронального і гліального походження в мозку, що розвивається. Показано, що в реалізації механізму ушкодження клітин головного мозку беруть участь ексайтотоксичність, окиснювальний стрес й асептичне запалення, у результаті яких клітини гинуть шляхом некрозу і патологічного апоптозу. Підкреслено, що в незрілій нейрональній тканині загибель нейронів перебігає не тільки вищезазначеними шляхами, але й за комбінованим некротично-апоптозним (некротозний) механізмом. Проаналізовано особливості функціонування глутаматних рецепторів у мозку, що розвивається. Наведено дані з літератури про те, що вищезазначені патогенетичні механізми на фоні особливостей функціонування мітохондрій у мозку, що розвивається, призводять до дебюту патологічного апоптозу. Визначено, що найбільш перспективним у ранній діагностиці гіпоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи в новонароджених дітей, зокрема передчасно народжених, є вивчення рівня нейроспецифічних білків та антитіл до них, а також білків, пов'язаних із плазматичною мембраною клітин, зокрема клітин мозку — молекул міжклітинної адгезії. У статті проаналізовано роль маркерів нейрональної та гліальної природи, зокрема гліофібрилярно-кислого протеїну (GFAP), убіквітин-С-кінцевої гідролази L1 (UCHL1), основного білка мієліну (MBP), з урахуванням ролі прозапальних цитокінів у механізмах ушкодження клітин мозку, що розвивається. Показана роль мембранного білка ендотеліоцитів мозкових капілярів (молекули міжклітинної адгезії 1 — sICAM-1) як одного з маркерів ушкодження клітин гематоенцефалічного бар'єра при різних патологічних процесах, зокрема гіпоксії й ішемії.

Ключові слова: новонароджений; головний мозок; гіпоксія; нейроспецифічні білки; огляд

Останніми десятиліттями актуальність проблеми прогнозування перинатального гіпоксично-ішемічного ушкодження (ГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених різного гестаційного віку стала більш очевидною у зв'язку із збільшенням кількості дітей, які народилися раніше терміну, та збільшенням

їх виживання. Проте перинатальна патологія ЦНС є не тільки медичною, а й соціальною проблемою через високу інвалідизацію цієї групи дітей [1, 4, 7, 9, 50].

Згідно зі статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України, показник дитячої інвалідності в Україні за останні 5 років зріс на 7,8 % і на 01.01.2020

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Мартинюк Володимир Юрійович, завідувач кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України», вул. Богатирська, 30, м. Київ, 04209, Україна; e-mail: ukrmedcentr@gmail.com

For correspondence: V. Martynyuk, Head of Department of pediatric neurology and medical rehabilitation, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, State Institution "Ukrainian Medical rehabilitation center for children with organic disorders of the nervous system of the Ministry of Health of Ukraine", Bogatyr'ska st., 30, Kyiv, 04209, Ukraine; e-mail: ukrmedcentr@gmail.com

року становив 163 886 дітей. Серед причин інвалідності в дітей віком до 18 років на першому місці виокремлено вади розвитку, деформації та хромосомні аномалії — 49 206 дітей (питома вага 30,0 %), на другому місці — розлади психіки та поведінки — 27 052 дитини (питома вага 16,5 %), на третьому — захворювання нервової системи — 25 422 дитини (питома вага 15,3 %). Отже, у понад 100 тисяч дітей основною причиною інвалідності, як безпосередньою, так і дотичною, є патологія нервової системи.

Проте частоту перинатальних ушкоджень мозку не можна вважати однозначно встановленою. Це пов'язано з нечіткістю діагностичних критеріїв неврологічної норми й патології, наявністю перехідних (транзиторних) станів, пов'язаних з явищами постнатальної адаптації в новонароджених у перший місяць життя, особливо в передчасно народжених дітей [3, 5, 8, 63].

Сучасні методики нейровізуалізації, які ґрунтуються на різних біофізичних принципах отримання зображення мозкових структур, такі як нейросонографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, дають змогу виявляти різні зміни з боку структур головного мозку, починаючи з перших днів життя. Однак подальші дослідження і спостереження за дітьми з перинатальною патологією ЦНС вказують на те, що обсяг і характер змін, виявлених даними методиками в неонатальному періоді, не завжди корелюють із вираженістю неврологічних відхилень, які в подальшому формуються, що не дає змогу використовувати їх як надійні прогностичні критерії [14, 31].

Типові патобіохімічні й патофізіологічні процеси, що формують основу перинатального ГІУ ЦНС, складаються з порушення нейротрансмітерної й нейротрофічної сигналізації, електрозбудженості, порушення нейронгліальних взаємодій й енергетичного метаболізму, нейрозапалення, некрозу, апоптозу і дизрегуляції нейрогенезу. Водночас зміни, які виникають у клітинах нервової тканини в постнатальному періоді, залишаються недостатньо вивченими. Нині ведеться пошук ранніх маркерів ушкодження клітин головного мозку, досліджуються можливі шляхи захисту від агентів, що ушкоджують, а також способи активації репаративних процесів [2, 32].

До потенційних напрямків ранньої діагностики ушкодження ЦНС належить виявлення нейромаркерів — специфічних продуктів деградації тканини нейрональної й гліальної природи, а також метаболітів і нейротрансмітерів, рівень яких змінюється в крові й лікворі під впливом гіпоксії, ішемії та запалення [20, 32, 59].

Нейроспецифічні білки — це група білків, які є специфічними для клітин нервової тканини. Вони відіграють важливу роль у координації внутрішньоклітинних процесів і міжклітинних взаємодій, регуляції функціонального дозрівання і морфологічного розвитку ЦНС. Реєструючи вміст нейроспецифічних білків у біологічних зразках (кров, ліквор), можна підтвердити факт ушкодження ЦНС і визначити його вираженість. Іден-

тифіковано кілька десятків таких білків: гліофібрилярний кислий білок (Glial fibrillary acidic protein — GFAP) і білок S-100 β , що експресується астроглією; основний білок мієліну (myelin basic protein — MBP, ОБМ) — один із білків мієлінової оболонки; враховуючи те, що у формуванні та підтримці мієлінового шару бере участь олігодеоглія, його відносять до гліальних маркерів); нейронспецифічна енолаза (NSE) та убіквітин-С-кінцева гідролаза L1 (UCHL1) — маркери ушкодження нейронів; sPECAM1, sICAM1 — маркери ендотеліальної дисфункції та ін. [20, 21, 32, 59, 64L].

Асептичне запалення як один із механізмів, що підсилює і пролонгує процес ушкодження мозку, багато в чому пов'язане з багатофункціональним прозапальним цитокіном, що утворюється переважно моноцитами і макрофагами, — фактором некрозу пухлини альфа (TNF- α).

Важливим є вивчення компенсаторних механізмів, що впливають на перебіг та наслідки гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку в дітей, а також визначення стану системи трофічного захисту мозку в неонатальному періоді. В експериментальних роботах (Bennett D.L., Hill C.A., Fitch R.N., Голосної Г.І. та ін.) встановлено, що саме баланс у системі трофічних і ростових факторів забезпечує можливість збереження тканин мозку в критичні моменти [2, 16, 35].

В основі ГІУ ЦНС у новонародженої дитини, зокрема передчасно народженої, лежать порушення метаболічних процесів у клітинах головного мозку (метаболічна енцефалопатія) [6, 15, 18, 27].

Пусковим механізмом «метаболічної катастрофи» є дефіцит кисню й енергетичний стрес, а безпосередніми факторами, що ушкоджують мозок, є продукти порушеного метаболізму. У мозку новонароджених, які перенесли гіпоксію в перинатальному періоді, через метаболічні розлади відбувається накопичення, а рідше дефіцит тих чи інших біохімічних субстратів, які можна кваліфікувати як маркери ушкодження мозку.

Отже, схема нейрональних втрат може бути така: зниження мозкового кровотоку і $PO_2 \rightarrow$ порушення метаболізму глюкози (гексозомонофосфатний шлях) $\rightarrow$ порушення синтезу ліпідів і нуклеїнових кислот $\rightarrow$ зниження рН тканин (у периваскулярному просторі) $\rightarrow$ накопичення молочної кислоти і підвищення $pCO_2 \rightarrow$ порушення гомеостазу кальцію і зниження високоенергетичних фосфатних сполук $\rightarrow$ підвищення рівня лактату в тканинах мозку $\rightarrow$ накопичення жирних кислот (арахідонової кислоти) $\rightarrow$ зміна проникності мембрани нейронів $\rightarrow$ активація перекисного окиснення ліпідів $\rightarrow$ гіперпродукція оксиду азоту (NO) $\rightarrow$ мітохондріальна дисфункція $\rightarrow$ загибель клітини (некроз/апоптоз) [10, 12].

Базовими патофізіологічними механізмами ГІУ ЦНС є системна гіпоксемія (зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові [PO_2]) та ішемія (зниження рівня мозкового кровотоку) в мозку [29, 33, 57, 58]. Із цього боку механізми ушкодження мозку в новонароджених схожі на механізми ушкодження в дорослих, хоча в новонароджених переважають інші етіоло-

гічні чинники, які призводять до запуску ушкодження структур головного мозку.

Як відомо, у патогенезі ГІУ ЦНС виділяють декілька фаз ушкодження мозку [11, 22, 25, 34].

Фаза первинного ушкодження розвивається в момент критичного зниження мозкового кровотоку і парціального тиску кисню (PO_2), що супроводжується загибеллю клітин головного мозку упродовж перших годин після цього впливу й обумовлено **первинною енергетичною недостатністю**. Первинна недостатність енергії спочатку призводить до зменшення рівня кисню і глюкози, а потім до зниження рівня аденозинтрифосфату (АТФ) і підвищення рівня лактату. Низький рівень АТФ спричиняє припинення функціонування багатьох механізмів, що підтримують цілісність клітин, зокрема натрій-калієвих (Na/K) насосів. Неефективність роботи Na/K-насосів призводить до надмірного надходження натрію і кальцію всередину клітини, масивної деполяризації мембрани нейронів, що, зі свого боку, забезпечує вивільнення глутамату. Глутамат, пов'язуючись із NMDA- (N-метил-D-аспартат) і AMPA- (α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота)

рецепторами, активує їх, посилюючи таким чином додатковий приплив кальцію і натрію в клітину. Порушення натрієвого градієнта призводить до набряку з подальшим лізисом клітини (первинне ушкодження). Надмірна концентрація внутрішньоклітинного кальцію призводить до посилення токсичності накопиченого NO, пошкодження мітохондрій і мікросудин із подальшим наростанням набряку мозку, ішемії та загибелі клітин шляхом некрозу й патологічного апоптозу (рис. 1).

Більшість випадків первинної енергетичної недостатності закінчується **некрозом** клітин. При цьому необернений процес загибелі клітин відбувається в умовах тяжкої гіпоксії й ішемії. При менш тяжкому й розтягнутому в часі ГІУ мозку може бути як відновлення нейронів та їх функцій, так й активація **апоптозу** — запрограмованої клітинної загибелі. Як відомо, апоптоз викликає ушкодження клітин, не порушуючи при цьому цілісності клітинних мембран. Перевагу одного з цих механізмів чи їх поєднання зумовлюють або тяжкість ушкодження мозку, або відновлювальний потенціал. Первинна енергетична недостатність не завжди призводить до необернених

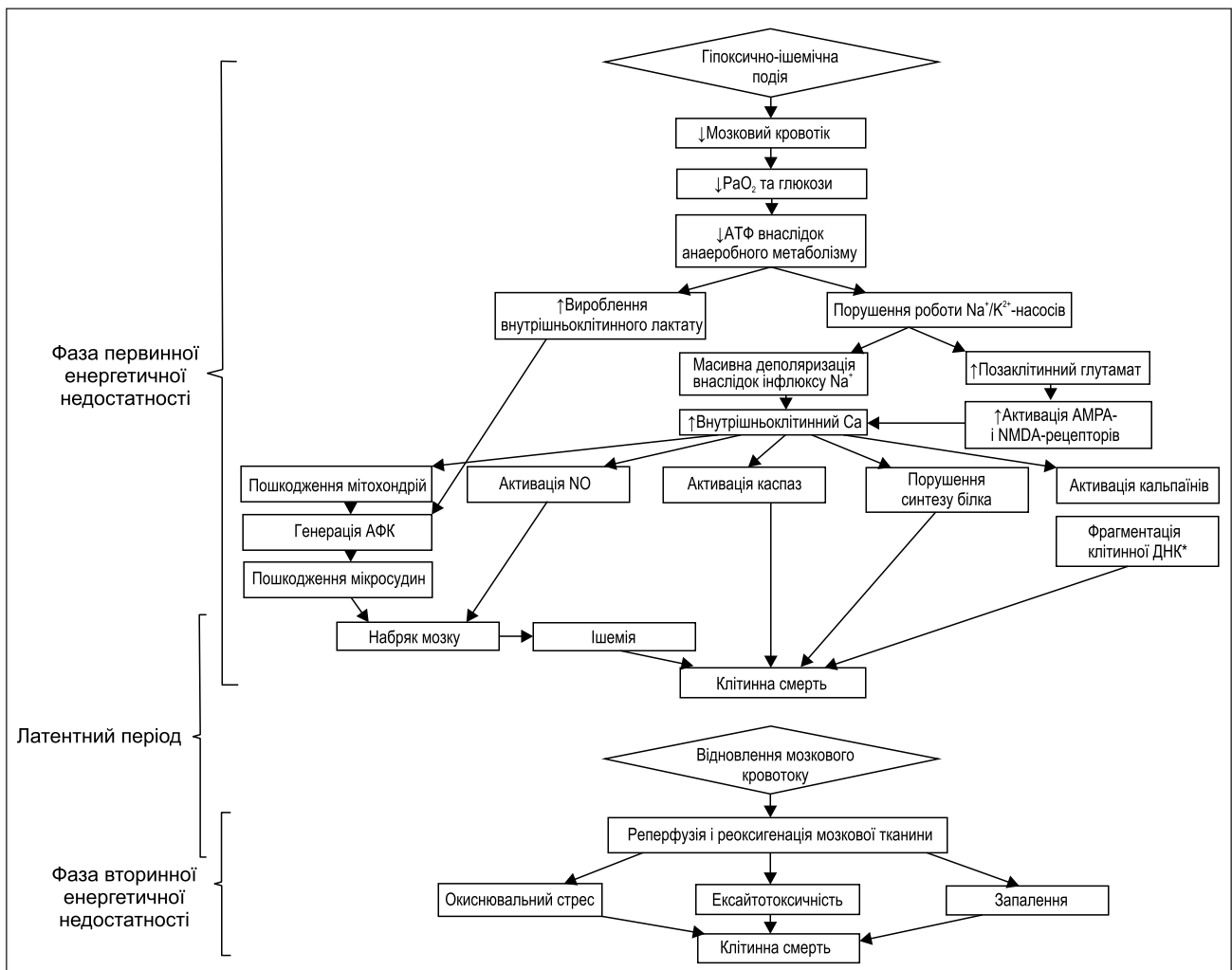


Рисунок 1. Патогенез гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС (за Allen K.A. та ін., 2011)

змін [11, 22, 25, 34]. Важливо наголосити на тому, що в переважній більшості випадків вслід за первинною настає **вторинна енергетична недостатність**, що призводить до подальшої дезінтеграції та дезорганізації роботи мозку.

Між первинною та вторинною фазою енергетичної недостатності є короткий, так званий **латентний період** — відносного відновлення кровотоку та церебрального метаболізму. Передбачається, що латентний період тим коротший, чим більш тяжкий ступінь ГІУ ЦНС. На сьогодні немає єдиної думки про те, коли закінчуються фаза первинної енергетичної недостатності, коли настає латентний період та коли починається вторинна фаза. На думку деяких дослідників [34], початок латентної фази обчислюється 30–60 хвилинами після ушкодження. Важливо підкреслити, що латентний період вважається найбільш оптимальним для терапевтичних втручань [37].

Більше відомо про фазу **вторинної енергетичної недостатності**, що реалізується через 6–48 годин [13] після початку розвитку патологічного процесу. **Вторинна фаза** енергетичної недостатності супроводжується необоротним ушкоджувальним ефектом гіперпродукції збуджуючих нейротрансмітерів і вільних радикалів, асептичним запаленням, а також кінцевим виснаженням запасів фосфатів.

В останніх наукових роботах [25, 30, 34] означена і **третя фаза ГІУ ЦНС (Tertiary brain injury (TBI))** — третинне ушкодження головного мозку). Дослідники наголошують на тому, що активні патологічні процеси відбуваються протягом тижнів, місяців і навіть років після гіпоксично-ішемічного ушкодження. Вважається, що ця третя фаза містить механізми стійкого запалення й епігенетичних змін, які призводять до подальших несприятливих наслідків, а саме порушень нейрогенезу і синаптогенезу (рис. 2В).

Патогенез перинатального ГІУ ЦНС має свої особливості і складається з декількох фаз [26, 67].

Гіпоксія та зміна мозкового кровотоку. Первинна фаза (рис. 2А) призводить до змін у судинній сітці при порушенні плацентарного кровотоку. Первісною компенсаторною реакцією після перенесеної гіпоксії-ішемії є збільшення мозкового кровотоку й системного транспорту кисню у відповідь на гіпоксію (зниження парціальної напруги кисню $[PO_2]$) і гіперкапнію (збільшення парціальної напруги вуглекислого газу $[PCO_2]$). Це супроводжується перерозподілом серцевого викиду до життєво важливих органів — головного мозку, серця і залоз внутрішньої секреції, зокрема до наднирників. На ранній стадії артеріальний тиск (АТ) підвищується за рахунок збільшення викиду адреналіну. Незважаючи на коливання величин системного АТ, спрацьовує захисний механізм, спрямований на **підтримку мозкового кровотоку**, що допомагає зберегти церебральну перфузію на постійному рівні (збереження механізмів авторегуляції мозкового кровотоку). У подальшому зрив авторегуляторних механізмів мозкового кровотоку обумовлює наростання патофізіологічних змін у паренхімі головного мозку. У *новонароджених, які перенесли*

мозкову катастрофу, мозковий кровотік стає пасивно залежним від АТ (феномен pressure-passive cerebral blood flow). За умови тривалої ішемії настає виснаження компенсаторних механізмів. Артеріальну гіпертензію змінює гіпотензія, що призводить до зменшення церебральної перфузії, зниження рівня мозкового кровотоку до критичного рівня та зростання внутрішньоклітинного енергодефіциту [23, 67].

Отже, у відповідь на перенесену гіпоксію-ішемію в новонародженого відбувається перерозподіл кровотоку до життєво важливих органів, передусім до головного мозку. За умови тривалої гіпоксії і виснаження компенсаторних механізмів мозковий кровотік зменшується, що і призводить до вторинного ішемічного ушкодження структури головного мозку [26].

Гіпоксія й енергодефіцит. Однією зі складових **первинної фази** є первинний енергодефіцит (рис. 2А). Зі зниженням церебральної оксигенації відбувається зниження рівня кисню в мозку і клітинний енергетичний метаболізм стає залежним від анаеробного метаболізму (анаеробний гліколіз). Нейрональна тканина намагається компенсувати енергодефіцит шляхом активації анаеробного гліколізу, але з огляду на його меншу в 19 разів енергоефективність енергодефіцит продовжує прогресувати. Це призводить до накопичення молочної кислоти (лактат) і виснаження АТФ [47]. В умовах енергодефіциту порушується функція низки трансмембранних транспортних білків, які використовують активний транспорт, зокрема K^+Na^+ATP фази. При активації анаеробного гліколізу відбувається накопичення лактату з подальшим розвитком тяжкого внутрішньоклітинного ацидозу. Втрата клітинного гомеостазу призводить до внутрішньоклітинного накопичення натрію, кальцію. Збільшення концентрації натрію в клітині призводить до набухання і загибелі нейронів і гліальних елементів. Збільшення внутрішньоклітинного кальцію призводить до надмірної стимуляції рецепторів нейротрансмітерів і деполяризації мембрани [41]. Подальший приток кальцію в клітину призводить до посилення активації ліпази, що сприяє виділенню жирних кислот, збільшенню активації нейрональної NO-синтази (nNOS) й NO, що впливають на утворення вільних радикалів і дисфункції мітохондрій. Як наслідок — мітохондріальна дисфункція сигналізує про початок апоптотичної або некротичної загибелі клітин [47]. Такий механізм універсальний як для зрілого, так і незрілого головного мозку.

Проте відомо, що *головний мозок, що розвивається, особливо на першому тижні життя, має більшу резистентність до гіпоксії*. Цьому сприяють *менша метаболічна активність незрілого мозку, його можливість активніше виводити з клітин продукти анаеробного гліколізу (лактат і кетонові тіла), а також здатність використовувати лактат і кетонові тіла як енергетичний субстрат із метою покращення оксигенації* [65].

Вторинна фаза супроводжується подальшим викидом збуджуючих нейротрансмітерів і вільних радикалів, а також виснаженням запасів фосфату.

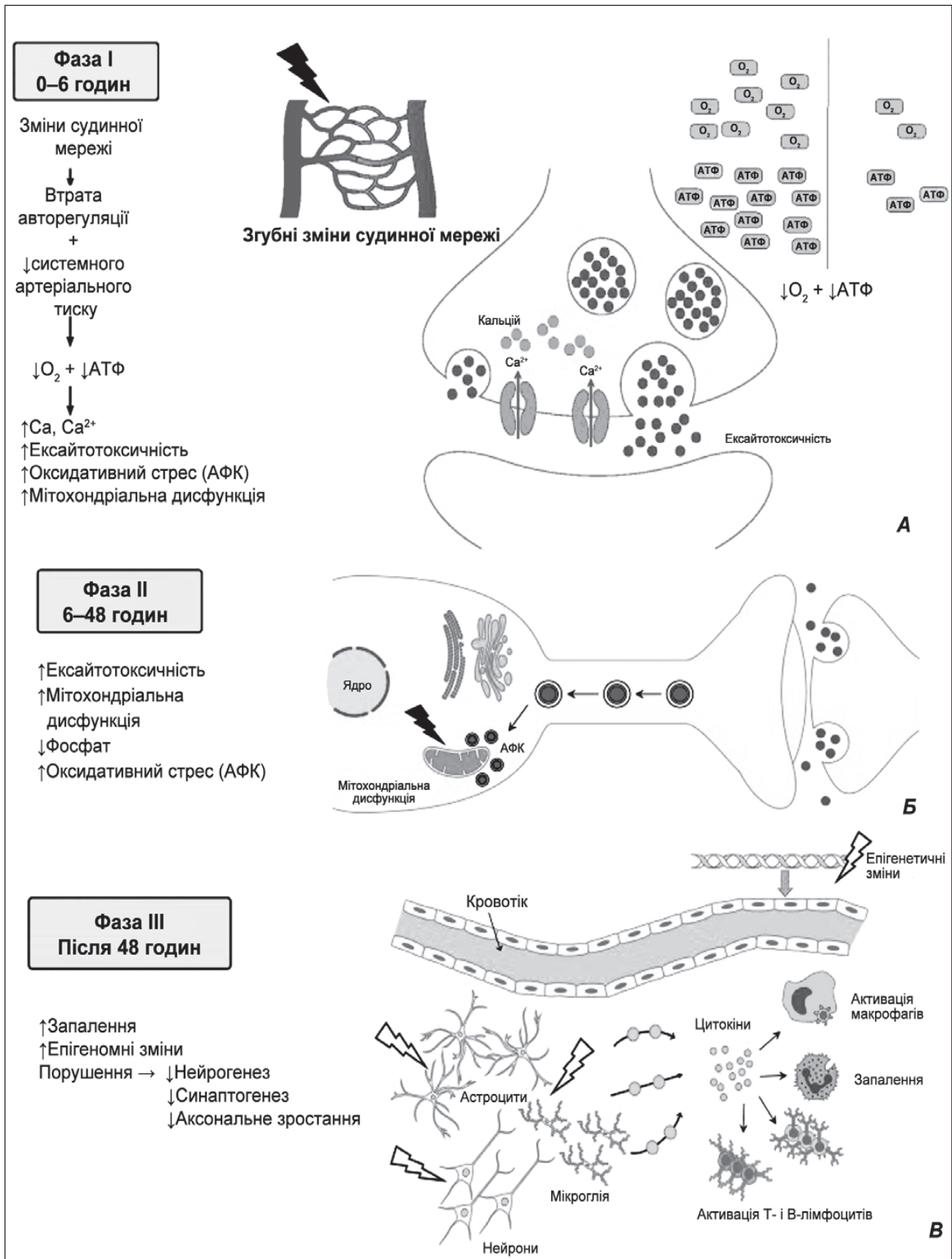


Рисунок 2. Фази перинатального гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС (за Dixon B.J. та ін., 2015)
Примітка: АФК — активні форми кисню.

На відміну від первинної фази описані патофізіологічні феномени призводять до необоротних структурних змін у ЦНС (рис. 2Б).

Глутамат-кальцієвий стрес. У результаті енергетичного стресу відбувається масивне вивільнення збуджуючих амінокислот, зокрема глутамату, його позаклітинна концентрація значно збільшується. До того ж ситуація ускладнюється порушенням АТФ-залежного зворотного захвату глутаміну. У сірій речовині джерелом глутамату є нейрони, у білій — олігодендроцити, астроцити, а також, можливо, мікроглія. Позаклітинний глутамат активує специфічні рецептори, зокрема іонні канали NMDA- і AMPA-рецепторів. *NMDA-рецептор при збудженні функціонує як кальцієвий канал, AMPA-рецептор — як натрієвий, але внаслідок незрілості субодиниці GluR2 у новонародженого (протягом перших тижнів життя) AMPA є проникним і для іонів кальцію.* Тобто підвищена чутливість незрілого мозку до глутамату обумовлюється високою порівняно зі зрілим мозком експресією рецепторів NMDA і AMPA [52].

B.J. Dixon та ін. повідомляють про експресію глутаматних рецепторів у корі головного мозку, гіпокампі, базальних гангліях, таламусі, а також деяких стовбурових ядер незрілого мозку, що пояснює регіональну підвищену чутливість цих структур до перенесеної гіпоксії-ішемії [25]. Механізм глутаматопосередкованої нейрональної загибелі полягає в стійкій активації рецепторів NMDA і AMPA з порушенням натрієвого градієнта і подальшим лізисом (первинне ушкодження), а також порушенням кальцієвого градієнта, накопиченням внутрішньоклітинного кальцію і запуску кальцієвого стресу (вторинне, відтерміноване ушкодження) [51]. У результаті глутаматопосередкованої активації кальцієвих каналів і внутрішньоклітинного енергодефіциту відбувається масивне надходження кальцію в нейрональні клітини. Унаслідок цього активується низка кальцій-залежних ферментних систем, що призводить до руйнування фосфоліпідів клітинних мембран, білкових структур, ДНК і РНК, мітохондріальної дисфункції, що зрештою сприяє загибелі клітини [54].

Запальний стрес. У результаті гіпоксії-ішемії в нейрональній тканині розвивається асептичне запалення з активацією мікроглії в паренхімі мозку [53] і нейтрофілів у судинах головного мозку [56]. *Незважаючи на незрілість імунної системи в новонароджених, постгіпоксична активація мікроглії і нейтрофілів у незрілому мозку спостерігається вже в перші 4–8 годин після асфіксії, що також притаманно і зрілому мозку.* Наслідком цієї активації є виділення низки нейротоксичних факторів (*цитокіни, оксид азоту, кисневі вільнорадикальні частинки*), які потенціюють нейрональне ушкодження.

Вільнорадикальне ушкодження. В умовах гіпоксичноопосередкованого порушення мітохондріальної електронтранспортної системи та активації запалення вивільняється велика кількість кисневих вільнорадикальних частинок, зокрема супероксиданіон (іон молекули кисню з неспареним електроном $O_2^{\cdot-}$). Кисневі

вільнорадикальні частинки взаємодіють із молекулами-мішенями (білки, мембрани, ДНК) і руйнують чи порушують їх функції. *Важливими мішенями вільнорадикального ушкодження є поліненасичені жирні кислоти й іони вільного заліза, кількість яких у незрілій нейрональній тканині вище щодо зрілої* [55, 66]. У відповідь на оксидативний стрес у нейрональній тканині активується ферментна захисна система, що нейтралізує кисневі вільнорадикальні частинки: супероксиддисмутаза, каталаза і глутатіонпероксидаза. *Незрілість каталази і глутатіонпероксидази та зниження їх активації призводять до підвищеної чутливості незрілого мозку до перекисного окиснення* [17].

Також одним із важливих джерел кисневих вільних радикалів є *активація ксантиноксидази*. В умовах нормальної оксигенації ксантиноксидаза бере участь у метаболізмі пуринових основ (гіпоксантину і ксантину) з утворенням сечової кислоти, споживаючи кисень і виділяючи вільні електрони. В умовах гіпоксії така реакція інгібується з накопиченням значної кількості ксантину і гіпоксантину в клітині. При реоксигенації ксантиноксидаза різко активується із підвищенням споживання кисню і лавиноподібним синтезом вільнорадикальних частинок.

Ще одним джерелом вільних радикалів є *оксид азоту*, що є важливим сигнальним агентом і нейротрансмітером. За умови гіпоксії-ішемії відбувається збільшення експресії ендотеліальної (eNOS) і нейрональної (nNOS) NO-синтази. У пізньому періоді гіпоксії-ішемії відбувається активація третьої форми (індуцибельної) NO-синтази (iNOS). У ранню фазу NO має позитивний ефект передусім за рахунок вазодилатації і покращення церебральної мікроциркуляції [36]. Негативний ефект проявляється при синтезі кисневих вільнорадикальних частинок, коли окис азоту взаємодіє із супероксиданіоном ($O_2^{\cdot-}$) із подальшим утворенням пероксинітриту — токсичної реактивної азотної частки ($ONOO^{\cdot-}$). Пероксинітрит викликає ушкодження мембран, пригнічення цитохромоксидази і нейрональну загибель (некроз), а також сприяє активації апоптозу [19].

Активація апоптозу. Апоптоз — одна з форм програмованої загибелі клітини — виникає внаслідок активації специфічних генів і синтезу продуктів їх транскрипції. Ініціаторами апоптозу є активні форми кисню, окис азоту, глутаматкальцієвий стрес. Важливу роль у механізмі апоптозу відіграє низка ферментів, які мають назву каспази (маркери активації апоптозу). Як і некроз, апоптоз виникає практично у всіх структурах ЦНС: у кортикальних нейронах і базальних ядрах, нейронах понтосубікулярної ділянки, олігодендроцитах, нейронах мозочка, нейронах спинного мозку [46]. У низці досліджень виявлено схильність незрілої тканини до апоптозної моделі нейрональної загибелі на противагу зрілій. При дозріванні мозку модель нейрональної загибелі зміщується від апоптозу до некрозу [68].

У низці наукових праць дослідниками виділено третій, проміжний, тип загиблих нейронів — гібридний, що в ядрах має ознаки апоптотичної загибелі, а в цито-

плазмі — некротичної [24, 28, 38]. Перша згадка про некроптоз як про самостійний вид загибелі клітини було опубліковано в працях К. Тенга та співавторів у 2005 році (США) [61].

У незрілої нейрональної тканини здебільшого нейрональна загибель перебігає за комбінованим некротично-апоптозним механізмом (некроптоз). Закцентовано увагу на тому, що таке профілювання може бути пов'язане з мітохондріальною біоенергетичною недостатністю [39], що, ймовірно, призводить до припинення каскадів апоптозу при ГІУ в незрілому мозку з формуванням проміжних, гібридних типів загиблих нейронів [39, 40].

Мітохондріальна проникність. Точкою неперервання при запуску механізмів апоптозу є стан мітохондріальної проникності (англ. *Mitochondrial Permeability Transition*, МРТг; мітохондріальна проміжна проникність), тобто відкриття пор внутрішньої мембрани мітохондрій для проникнення молекул менш як 1500 Дальтон [42]. У мозку, який розвивається, при гіпоксії-ішемії до розвитку мітохондріальної проміжної проникності (МРТг) переважно призводять ексайтотоксичність і оксидантний стрес. Вважається, що основним механізмом виникнення цих патологічних процесів є дія проапоптотичного білка X-protein (Bax) [42]. Внаслідок МРТг мітохондрії набухають і гинуть, виділяючи в цитоплазму ряд ефektorів апоптозу, а саме цитохром С, апоптозіндукуючий фактор (англ. *Apoptosis-inducing factor* — AIF), прокаспазу-9 й ендонуклеазу G [42]. Цитохром С і прокаспазу-9, потрапляючи в цитоплазму, протягом 3–24 годин після ушкодження призводять до активації каспази-9, а протягом 6–48 годин — до переходу прокаспазу-3 в активну каспазу-3 [28]. Активація каспази-3 забезпечує протеоліз основних клітинних білків, зокрема білків цитоскелету, а також призводить до інших морфологічних змін, які є характерними для апоптозу, зокрема фрагментації ядра [43]. Цей цитохром-опосередкований шлях також називають **внутрішнім шляхом апоптозу**.

Високий рівень активованої каспази-3 був виявлений у тканинах мозку померлих доношених новонароджених, які перенесли тяжку перинатальну асфіксію [44].

Існує і зовнішній шлях апоптозу, що полягає в реагуванні низки рецепторів клітинної мембрани на цитокіни при запальній стимуляції, що призводить до активації запрограмованої клітинної загибелі через активацію каспази-8 [45]. Крім цього, є також позакаспазний шлях розвитку апоптозу, що опосередкований полі(АДФ-рибоза)-полімеразою-1 (англ. *Poly [ADP-ribose]-polymerase* — PARP) [46]. Ефект PARP полягає в активації переходу апоптозіндукуючого фактора (AIF) із мітохондрій в ядро. Додатковим шляхом PARP є активація споживання нікотинамідаденіндинуклеотиду (Nicotinamide Adenine Dinucleotide — NAD⁺), необхідного для утворення мітохондріальної енергії, що сприяє вивільненню цитохрому С й активації каспази (каспазний шлях) [46].

Експериментальні дослідження показали загибель нейронів при активації PARP і зниження площі інфаркту мозку при її інгібуванні [48, 49].

Хоча кожен з описаних шляхів має свої унікальні механізми, обидва механізми «сходяться» на рівні функціонування мітохондрій, у яких змінюється проникність мембран, і в цитозоль виходять проапоптотичні фактори, зокрема апоптозіндукуючий фактор (від англ. *Apoptosis inducing factor* — AIF), ендонуклеаза G (endo G), цитохром С (cyt C) [60].

Отже, незважаючи на різні варіанти початку апоптозу, провідна роль належить ушкодженням на рівні мітохондрій.

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

Список літератури

1. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 2). Здоров'я ребенка. 2018. Т. 13(2). С. 142–52. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_2_3.
2. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М. и др. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. Педиатрия. 2010. Т. 89(1). С. 20–25.
3. Євтушенко С.К. и соавт. Неврология раннего детского возраста. Киев: Издательский дом «Заславский», 2016. 288 с.
4. Знаменська Т.К., Воробйова О.В., Дубініна Т.Ю. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2018. № 1–2(13–14). С. 7–14. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpt_2017_7_4_3.
5. Кирилова Л.Г., Мартиненко Я.А. Сучасні аспекти патогенезу ураження головного мозку в дітей, котрі народилися з екстремально низькою масою тіла. Перинатологія і педіатрія. 2015. № 4. С. 64–68. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2015_4_14.
6. Мартинюк В.Ю. Метаболічна енцефалопатія, як один з факторів, що обумовлюють формування інвалідизації у дітей. Український медичний вісник психоневрології. Харків, 1995. Т. III. 2(6). С. 363–365.
7. Моїсєєнко Р.О., Гойда Н.Г., Дудіна О.О. Дитяча інвалідність та питання розбудови системи медико-соціальної реабілітації дітей в Україні. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2018. № 3–4 (15–16). С. 10–19.
8. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. 288 с.
9. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальными поражениями нервной системы и детским церебральным параличом. Москва: Закон и порядок, 2007. 616 с.
10. Abukahma A.F., Mousa A.Y., Stone P.A. Shunting during carotid endarterectomy. J. Vasc. Surg. 2011. Nov. 54(5). 1502–1510. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.06.020. PMID: 21906905.
11. Allen K.A., Brandon D.H. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments. Newborn Infant Nurs.

- Rev. 2011. Sep 1. 11(3). 125-133. DOI: 10.1053/j.nainr.2011.07.004. PMCID: PMC3171747. NIHMSID: NIHMS310162. PMID: 21927583.
12. Auten R.L., Dovits J.M. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr. Res.* 2009 Aug. 66(2). 121-127. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181a9eafb. PMID: 19390491.
13. Azzopardi D., Wyatt J.S., Cady E.B. et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr. Res.* 1989. 25(5). 445-451. DOI: 10.1203/00006450-198905000-00004. PMID: 2717259.
14. Bano S., Chaudhary V., Garga U. C. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J. Pediatr. Neurosci.* 2017. Jan-Mar. 12(1). 1-6. DOI: 10.4103/1817-1745.205646. PMID: 28553370. PMCID: PMC5437770.
15. Baptiste-Roberts K., Salafia C.M., Nicholson W.K., Dugan A., Wang N.Y., Brancati F.L. Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008. Sep. 8. 44. DOI: 10.1186/1471-2393-8-44. PMID: 18811957. PMCID: PMC2564930.
16. D. L. Neurotrophic factors: important regulators of nociceptive function. *Neuroscientist.* 2000. 7(1). 13-17. DOI: 10.1177/107385840100700105. PMID: 11486340.
17. Blomgren K., Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Feb 1.40(3). 388-397. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040. PMID: 16443153.
18. Borovski D., Czuba B., Wloch A., Czuba B., Wloch A. et al. Doppler assessment of the fetal asphyxia in pregnancies complicated by gestational hypertension and intrauterine growth retardation. *Gynecol. Pol.* 2006. Mar. 77(3). 184-189. PMID: 16871835.
19. Calcerrada P., Peluffo G., Radi R. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications. *Curr. Pharm. Des.* 2011. Dec. 17(35). 3905-3932. DOI: 10.2174/138161211798357719. PMID: 21933142.
20. Chalack L.F. Inflammatory Biomarkers of Birth Asphyxia. *Clin. Perinatol.* 2016. Sep. 43(3). 501-510. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.008. PMID: 27524450. PMCID: PMC6170165.
21. Chaparro-Huerta V., Flores-Soto M.E., Merin Sigala M.E. et al. Proinflammatory Cytokines, Enolase and S-100 as Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia in Newborns. *Pediatr. Neonatol.* 2017. Feb. 58(1). 70-76. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001. PMID: 27522459.
22. Cotten C.M., Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2010. 5(2). 227-239. DOI: 10.1586/eog.10.7.
23. De Menezes M.S. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. 2006. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1183351> (дата обращения: 20.05.2011).
24. Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. Modern ideas about cell death. *Genes & Cells.* 2018. XIII(1). 6-19. DOI: 10.23868/201805001.
25. Dixon B.J., Reis C., Ho W.M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Sep. 16(9). 22368-22401. DOI: 10.3390/ijms160922368. PMID: 26389893. PMCID: PMC4613313.
26. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015. Apr. 169(4). 397-403. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269. PMID: 25685948.
27. Eslamian L., Tooba K. Doppler findings in intrapartum fetal distress. *Acta Med. Iran.* 2011. 49(8). 547-550. PMID: 22009812.
28. Esposito E., Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr. Neuropharmacol.* 2010. Sep. 8(3). 228-242. DOI: 10.2174/157015910792246155. PMID: 21358973. PMCID: PMC3001216.
29. Ferriero D.M. Neonatal brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2004. Nov. 4. 351(19). 1985-95. DOI: 10.1056/NEJMr041996. PMID: 15525724.
30. Fleiss B., Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2012. 11(6). 556-566. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70058-3.
31. Gerner G.J., Burton V.J., Poretti A. et al. Transfontanelar duplex brain ultrasonography resistive indices as a prognostic tool in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy before and after treatment with therapeutic hypothermia. *J. Perinatol.* 2016. Mar. 36(3). 202-206. DOI: 10.1038/jp.2015.169. PMID: 26609871. PMCID: PMC4767581.
32. Graham E.M., Burd I., Everett A.D., Northington F.J. Blood Biomarkers for Evaluation of Perinatal Encephalopathy. *Front. Pharmacol.* 2016. Jul. 13(7). 196. DOI: 10.3389/fphar.2016.00196. PMID: 27468268. PMCID: PMC4942457.
33. Grow J., Barks J. D. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin. Perinatol.* 2002. Dec. 29(4). 585-602. DOI: 10.1016/s0095-5108(02)00059-3. PMID: 12516737.
34. Hassell K.J., Ezzati M., Alonso-Alconada D. et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* 2015. 100(6). 541-552. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306284.
35. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice. *Neurol. Res. Int.* 2012. 2012. 867531. DOI: 10.1155/2012/867531. PMID: 22474588. PMCID: PMC3306914.
36. Ioroi T., Yonetani M., Nakamura H. Effects of hypoxia and reoxygenation on nitric oxide production and cerebral blood flow in developing rat striatum. *Pediatr. Res.* 1998. Jun. 43(6). 733-737. DOI: 10.1203/00006450-199806000-00004. PMID: 9621981.
37. Iwata O., Iwata S., Thornton J.S. et al. Therapeutic time window duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res.* 2007. Jun. 18(1154). 173-180. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.03.083. PMID: 17475224.
38. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Jan. 31(1). CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3. PMID: 23440789. PMCID: PMC7003568.
39. Jandova K., Riljak V., Maresova D. et al. Ascorbic acid and alpha-tocopherol protect age-dependently from hypoxia-induced changes of cortical excitability in developing rats. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2012. 33(5). 530-535. PMID: 23090272.
40. Jou M.J., Peng T.I., Yu P.Z. et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. *J. Pineal. Res.* 2007. Nov. 43(4). 389-403. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00490.x. PMID: 17910608.

41. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin. Perinatol.* 2014. 41. 119-131. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
42. Kaandorp J.J., Benders M.J., Schuit E. et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicenter randomised placebo controlled trial. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* Ed. 2015. May. 100(3). 216-223. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306769. PMID: 25512466.
43. Kawakami M., Sekiguchi M., Sato K., Kozaki S., Takahashi M. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J. Biol. Chem.* 2001. Oct. 276(42). 39469-39475. DOI: 10.1074/jbc.M105832200. PMID: 11504731.
44. Koh S., Tibayan F.D., Simpson J.N., Jensen F.E. NBQX or topiramate treatment after perinatal hypoxia-induced seizures prevents later increases in seizure-induced neuronal injury. *Epilepsia.* 2004. Jun. 45(6). 569-575. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.69103.x. PMID: 15144420. PMID: 15144420.
45. Kohmura E., Yamada K., Hayakawa T., Kinoshita A. Neurotoxicity caused by glutamate after subcritical hypoxia is prevented by 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX): an in vitro study using rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.* 1991. Jan. 121(1-2). 159-162. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90674-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90674-1).
46. Kumral A., Gonenc S., Acikgoz O. et al. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biol. Neonate.* 2005. 87(1). 15-18. DOI: 10.1159/000080490. PMID: 15334031.
47. Lai M.C., Yang S.N. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. 609813. DOI: 10.1155/2011/609813. PMID: 21197402. PMCID: PMC3010686.
48. Lapchak P.A., Zivin J.A. Ebselen, a seleno-organic antioxidant, is neuroprotective after embolic strokes in rabbits: synergism with low-dose tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2003. Aug. 34(8). 2013-2018. DOI: 10.1161/01.STR.0000081223.74129.04. PMID: 12855833.
49. Lin C.Y., Tsai P.S., Hung Y.C. et al. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *Br. J. Anaesth.* 2010. Jan. 104(1). 44-51. DOI: 10.1093/bja/aep336. PMID: 19933511.
50. Martyniuk V. Critical condition as a nonspecific causal factor of developmental disorders of nervous system. *European Journal of Paediatric Neurology.* 1999. 3. ISSUE 6. 40. DOI: 10.1016/S1090-3798(99)91091-7.
51. Matute C., Alberdi E., Domercq M. et al. Excitotoxic damage to white matter. *J. Anat.* 2007. Jun. 210(6). 693-702. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2007.00733.x. PMCID: PMC2375761. PMID: 17504270.
52. McQuillen P.S., Ferriero D.M. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr. Neurol.* 2004. Apr. 30(4). 227-235. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.001. PMID: 15087099.
53. McRae A., Gilland E., Bona E. et al. Microglia activation after neonatal hypoxic-ischemia. *Brain. Res. Dev. Brain. Res.* 1995. Feb. 84(2). 245-252. DOI: 10.1016/0165-3806(94)00177-2. PMID: 7743644.
54. Morley P., Hogan M. J., Hakim A. M. Calcium-mediated mechanisms of ischemic injury and protection. *Brain Pathol.* 1994. 4(1). 37-47. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1994.tb00809.x. PMID: 8025702.
55. Ogihara T., Hirano K., Ogihara H. et al. Non-protein-bound transition metals and hydroxyl radical generation in cerebrospinal fluid of newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2003. 53(4). 594-599. DOI: 10.1203/01.PDR.0000054685.87405.59.
56. Palmer C., Roberts R.L., Young P.I. Timing of neutrophil depletion influences long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr. Res.* 2004. 55(4). 549-556. DOI: 10.1203/01.PDR.0000113546.03897.FC. PMID: 14739365.
57. Perlman J. M. Brain injury in the term infant. *Semin. Perinatol.* 2004. 28(6). 415-424. DOI: 10.1053/j.semperi.2004.10.003.
58. Rabinstein A., Resnick S. Hypoxic-ischemic brain damage. *Practical Neuroimaging in Stroke: A Case Based Approach.* Medical. 2009. Vol. 1. 1-17.
59. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. 25(54). 101-104. DOI: 10.3109/14767058.2012.715024.
60. Rousset C.I., Baburamani A.A., Thornton C. et al. Mitochondria and perinatal brain injury. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Suppl. 1.35-38. DOI: 10.3109/14767058.2012.666398. PMID: 22348594.
61. Teng X.M., Degterev A., Jagtap P. Structure-activity relationship study of novel necroptosis inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Nov. 15(22). 5039-44. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.07.077. PMID: 16153840.
62. Vaux D. Apoptosis Timeline. *Cell Death & Differentiation.* 2002. 9. 349-354. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400990.
63. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5th. Saunders Elsevier, 2008. 1120 p.
64. Wang K.K., Yang Z., Sarkis G., Torres I., Raghavan V. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2017. Jun. 21(6). 627-638. DOI: 10.1080/14728222.2017.1321635. PMID: 28434268.
65. Yager J.Y., Thornhill J.A. The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. Mar. 21(2). 167-74. DOI: 10.1016/s0149-7634(96)00006-1. PMID: 9062939.
66. Yu T., Kui L.Q., Ming Q.Z. Effect of asphyxia on non-protein-bound iron and lipid peroxidation in newborn infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003. Jan. 45(1). 24-27. PMID: 12549751.
67. Zanelli S.A., Stanley D. P., Kaufman D. Hypoxic-ischemic encephalopathy. 2012. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/973501>.
68. Zhu C., Wang X., Xu F. et al. The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia. *Cell. Death Differ.* 2005. Feb. 12(2). 162-76. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401545. PMID: 15592434.

Продовження статті
в наступному номері

Отримано/Received 17.08.2020

Рецензовано/Revised 01.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

Мартынюк В.Ю.¹, Швейкина В.Б.², Знаменская Т.К.², Никулина Л.И.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев, Украина

Особенности механизмов патогенеза и ранние диагностические критерии гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных детей (часть 1)

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии и детской неврологии — вопросу ранней диагностики перинатального повреждения головного мозга гипоксически-ишемического генеза у новорожденных, в частности преждевременно рожденных детей. В работе проанализирована научная литература о механизмах перинатального повреждения головного мозга гипоксически-ишемического генеза. Представлены новые данные об особенностях функционирования, повреждения, а также о механизмах гибели клеток нейронального и глиального происхождения в развивающемся мозге. Показано, что в реализации механизма повреждения клеток головного мозга участвуют эксайтотоксичность, окислительный стресс и асептическое воспаление, в результате которых клетки гибнут путем некроза и патологического апоптоза. Подчеркнуто, что в незрелой нейрональной ткани гибель нейронов протекает не только вышеуказанными путями, но и по комбинированному некротически-апоптотическому (некроптозному) механизму. Проанализированы особенности функционирования глутаматных рецепторов в развивающемся мозге. Приведены данные литературы о том, что вышеописанные патологические механизмы на фоне особенностей

функционирования митохондрий развивающегося мозга приводят к дебюту патологического апоптоза. Определено, что наиболее перспективным в ранней диагностике гипоксически-ишемического повреждения центральной нервной системы у новорожденных детей, в частности преждевременно рожденных, является изучение уровня нейроспецифических белков и антител к ним, а также белков, связанных с плазматической мембраной клеток, в частности клеток мозга — молекул межклеточной адгезии. В статье проанализирована роль маркеров нейрональной и глиальной природы, в частности глиофибрилярно-кислого протеина (GFAP), убиквитин-С-концевой гидролазы L1 (UCHL1), основного белка миелина (MBP), с учетом роли провоспалительных цитокинов в механизмах повреждения клеток развивающегося мозга. Показана роль мембранного белка эндотелиоцитов мозговых капилляров (молекулы межклеточной адгезии 1 — sICAM-1) как одного из маркеров повреждения клеток гематоэнцефалического барьера при различных патологических процессах, в частности гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: новорожденный; головной мозг; гипоксия; нейроспецифические белки; обзор

V.Yu. Martyniuk¹, V.B. Shveikina², T.K. Znamenska², L.I. Nikulina²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Features of pathogenesis and early diagnostic criteria of hypoxic-ischemic brain injury in newborns (part 1)

Abstract. The article deals with the current problem of neonatology and pediatric neurology — the issues of early diagnosis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury in newborns, particularly, in prematurely born children. The work considers modern literature data on the mechanisms of hypoxic-ischemic perinatal brain damage. New data on the functioning, injury, as well as the mechanism of cell death of neuronal and glial origin in the developing brain are presented. It was shown that excitotoxicity (glutamatergic system), oxidative stress and aseptic inflammation are involved in the realization of this mechanism, the final result of which is cell death by necrosis and pathological apoptosis. It was emphasized that in immature neuronal tissue, the death of neurons occurs not only by the above paths, but also due to the combined necrotic-apoptotic (necroptotic) mechanism. The ambiguous role of glutamate receptors in the developing brain is analyzed. Literature data are presented that excitotoxicity, oxidative stress and inflammation against the background of peculiarities mitochondrial function-

ing in the brain lead to the onset of pathological apoptosis. It has been determined that the most promising in the early diagnosis of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns, in particular premature babies, is the study of the level of neuron-specific proteins and antibodies to them, as well as proteins associated with the plasma membrane — intercellular adhesion molecules. The article analyzes the role of neuronal and glial markers, in particular glial fibrillary acidic protein, ubiquitin C-terminal hydrolase L1, myelin basic protein, as well as the role of pro-inflammatory cytokines in the mechanisms of damage to cells of the developing brain. The role of the membrane protein of cerebral capillary endotheliocytes, an intercellular adhesion molecule 1, as one of the markers of damage to the blood-brain barrier cells in various pathological processes, in particular hypoxia and ischemia, was determined.

Keywords: newborn; brain; hypoxia; neuron-specific proteins; review

УДК 616.832-004.2-06:616.8-009.7]-039.5-036.86

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218242>

Боженко М.І.

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

Характеристики якості життя хворих на розсіяний склероз залежно від типу больового синдрому

Резюме. Актуальність. Одним із синдромів, на який найчастіше скаржаться хворі на розсіяний склероз (РС), є больовий синдром, що у багатьох випадках залишається недооціненим як лікарями, так і хворими, проте значною мірою впливає на якість їх життя. **Мета:** оцінити характеристики якості життя хворих на РС залежно від типу больового синдрому. **Матеріали та методи.** Обстежено 104 хворих на РС, які мали скарги на біль протягом останнього місяця. У кожного пацієнта визначено тип больового синдрому, проведено опитування за допомогою стандартизованих опитувальників (Pain Detect, ВАШ, SF-36), після чого був проведений аналіз характеристик якості життя при різних типах болю. **Результати.** У хворих на РС з больовими синдромами низькі значення показників фізичного та психологічного компонента якості життя виявлені при всіх типах болю. Найпоширенішими типами больових синдромів були постійний біль у кінцівці/кінцівках, головний біль напруження, болючі тонічні спазми та біль при спастичності. Медіанні показники характеристики «біль» при всіх типах болю є нижчими за 50 %, що демонструє вплив болю на формування структури якості життя. Найнижчі значення психологічного компонента якості життя відзначались при больових синдромах, що характеризуються регулярним раптовим високоінтенсивним нападоподібним боєм, а саме феномені Лермітта — 31,1 % [24,4; 45,9], мігрень — 31,7 % [29,5; 39,1] та болючих тонічних спазмах — 35,4 % [28,0; 40,2]. Найнижчі значення фізичного компонента якості життя відзначались при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями, — 25,4 % [24,8; 28,1]. Найнижчі значення серед характеристик якості життя мала характеристика «рольові обмеження через фізичні проблеми» — 9 з 11 типів болю мали середнє значення 0 %. Більшість показників шкал якості життя мали вищі значення у хворих з одним типом болю, ніж у хворих з 2–3 типами ($p < 0,05$). Так, середнє значення фізичного компонента здоров'я було вірогідно вищим на 18,8 % ($p = 0,004$) у хворих з одним типом болю, ніж у хворих з 2–3 типами. У психологічному компоненті різниця між групами становила 4 % ($p = 0,05$). **Висновки.** Больові синдроми, їх тип, характеристики, поєднання впливають на формування структури якості життя хворих на РС. Якісна корекція больових синдромів з урахуванням їх типу та характеристик є додатковим інструментом для покращення якості життя пацієнта з РС. Найнижчі значення психологічного компонента якості життя відзначались при больових синдромах, що характеризуються регулярним раптовим високоінтенсивним нападоподібним боєм. Найнижче значення фізичного компонента якості життя було при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями. Присутність у хворого на РС кількох типів болю більшою мірою впливає на фізичний компонент якості життя.

Ключові слова: розсіяний склероз; біль; якість життя

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — це прогресуюче аутоімунне захворювання нервової системи, що пов'язане з фізичними порушеннями, втомлюваністю, хронічними больовими синдромами, тривогою, депресією, когнітивними змінами та іншими симптомами, які, поєднуючись між собою, суттєво впливають на якість життя хворих [1]. За даними ВООЗ, з-поміж усіх неврологічних захворювань основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку є саме РС [2]. Зазвичай перші симптоми захворювання проявляються в молодому, працездатному віці (20–40 років), коли люди перебувають на етапі становлення своєї професійної кар'єри та створення сім'ї. Недавнє загальноєвропейське дослідження показало, що вже на початкових етапах захворювання значна частка хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу навіть за відсутності значної фізичної втрати працездатності.

Одним із синдромів, на який найчастіше скаржаться хворі на РС, є больовий синдром. Згідно з даними різних досліджень, поширеність болю у хворих на РС становить від 29 до 92 %. Така розбіжність у результатах пов'язана з різною методологією досліджень. Дані метааналізу встановили, що поширеність болю серед пацієнтів із РС становить близько 63 % [3]. При РС виникають різні види і типи болю та їх поєднання. Класифікації переважно поділяють больові синдроми при РС на нейропатичні, тобто ті, що виникають на основі структурних змін внаслідок РС, та інші типи болю, включаючи ноцицептивний, з менш вивченим причинно-наслідковим зв'язком виникнення болю [4].

Завдяки розвитку медичної науки і появі нових можливостей хворобомодифікуючої терапії при РС протягом останніх десятиліть очікувана тривалість життя хворих на РС зросла і незначно відрізняється від популяції в цілому [5]. Тому фокус досліджень все більше зміщується до покращення результатів самооцінки хворим характеристик стану здоров'я, таких як якість життя [6]. Проте у клінічній практиці роль больових синдромів у структурі якості життя все ще недооцінюється, що демонструє дослідження, проведене Грау-Лопезом та ін., яке показало, що лише 38 % хворих з болем, пов'язаним із РС, отримували лікування больових синдромів. Кількість досліджень, які б вивчали характеристики якості життя при різних типах болю в хворих з РС, є обмеженою, що визначає актуальність проведеної нами роботи.

Мета роботи: оцінити характеристики якості життя хворих на РС залежно від типу больового синдрому.

Матеріали та методи

Обстежено 120 хворих з підтвердженим діагнозом розсіяного склерозу з різними типами перебігу. Діагноз РС підтверджений відповідно до критеріїв Макдональда 2017 року на основі клінічної картини, даних анамнезу захворювання, аналізу вогнищ на МРТ, дисемінації в просторі і часі. В пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом при відсутності дисемінації в часі для підтвердження діагнозу була виконана люм-

бальна пункція для проведення аналізу ліквору на наявність олігоклональних СМР-специфічних антитіл. При детальному фізикальному обстеженні пацієнтів оглядали по системах організму, клінічно визначалась відсутність супутніх захворювань. Всі хворі перебувають на обліку «Д» у Львівському обласному центрі розсіяного склерозу. Серед обстежених хворих 104 особи (86,7 %) скаржилися на біль протягом останнього місяця. Ці хворі були залучені для подальшої оцінки характеристик якості життя. Середній вік у вибірці становив $38,7 \pm 9,6$ року, серед пацієнтів було 76 жінок та 28 чоловіків. Тривалість захворювання у вибірці — від 0 до 31 року, медіана — 6 років [3; 12,25]. Середній бал за шкалою EDSS — $3,64 \pm 0,24$. Медіана кількості загострень РС до моменту обстеження в анамнезі пацієнтів становила 10 [3; 15]. Критеріями виключення з дослідження були тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання, больові синдроми, спричинені іншими захворюваннями, інші серйозні неврологічні захворювання в анамнезі.

Після отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні проведено збір скарг, анамнезу, аналіз медичної документації, неврологічний і загальний медичний огляд обстежуваних, після чого хворі були розподілені за типом больових синдромів відповідно до механізм-базованої класифікації Труїні та ін. [7]. Для оцінки характеристик больових синдромів і якості життя хворих на РС використані стандартизовані опитувальники. Характеристики больових синдромів оцінено за допомогою опитувальника Pain Detect, що дає можливість оцінити інтенсивність болю завдяки наявності в ньому візуальної аналогової шкали оцінки болю (ВАШ), характеристики, вид і патерн больового синдрому. Для оцінки якості життя використовували опитувальник Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36), що, згідно з доступними науковими джерелами, вважається найбільш апробованим і валідним неспецифічним опитувальником для оцінки якості життя [8]. Оцінки дескрипторів характеристик якості життя у SF-36 проаналізовані, закодовані, підсумовані та перетворені за шкалою від 0 (низька якість життя) до 100 (оптимальна якість життя).

Результати та обговорення

На сьогодні не існує єдиної загальноприйнятої класифікації больових синдромів при РС. Для поділу больових синдромів на типи використана класифікація, авторами якої є Труїні та ін., що базується на механізмі виникнення болю та часто використовується у клінічній практиці та в наукових дослідженнях [7]. Згідно з цією класифікацією, кожний із 4 видів болю (нейропатичний, ноцицептивний, змішаний, інший) поділяється на типи, формуючи таким чином назагал 12 типів болю. До нейропатичного болю належать: постійний біль у кінцівці/кінцівках (1); тригемінальна невралгія (2); феномен Лермітта (3); до ноцицептивного болю — біль, пов'язаний з невритом зорового нерва (4); скелетно-м'язовий біль, індукований постуральними аномаліями (5); біль у спині (6); мігрень (7); головний

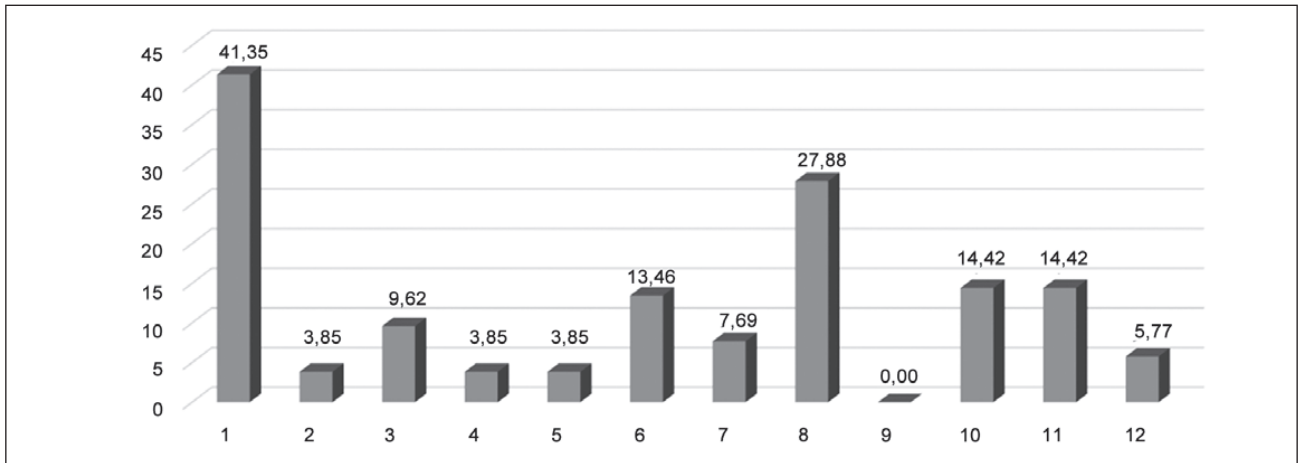


Рисунок 1. Розподіл хворих на РС за типом болю (%)

Примітка: хворі на РС могли мати декілька типів болю одночасно.

біль напруження (8); біль, викликаний надмірним споживанням ліків (9). До змішаного болю відносять: болючі тонічні спазми (10); біль при спастичності (11). Окремо виділяють інший біль (12). Розподіл обстежених нами хворих за типом болю зображений на рис. 1.

Аналізуючи дані рис. 1, ми бачимо, що близько половини опитаних нами хворих ($41,35 \pm 4,83$ %) мали постійний біль у кінцівці/кінцівках (тип 1), практично третина ($27,88 \pm 4,40$ %) — головний біль напруження (тип 8) та кожний сьомий ($14,42 \pm 3,45$ %) мав або болючі тонічні спазми (тип 10), або біль при спастичності (тип 11). Жодний із досліджуваних хворих не скаржився на біль, викликаний надмірним споживанням ліків (тип 9). В цілому ці дані відповідають даним метааналізу, проведеного Фоулі та ін [3]. У табл. 1, 2 узагальнені дані про структуру якості життя хворих на РС залежно від типу болю.

Складно виділити роль кожного окремого симптому і синдрому при РС у формуванні якості життя пацієнта, оскільки якість життя є складною, багатовимірною структурою. Проте попередні дослідження продемонстрували, що для 30–50 % хворих на РС біль є серйозною проблемою, що відіграє важливу роль у формуванні якості їх життя [9, 10]. Наявність болю пов'язана зі зниженням рівнів соціального та фізичного функціонування, а також функціонування верхніх і нижніх кінцівок [13]. Характеристика «біль» фізичного компонента якості життя з опитувальника SF-36 може слугувати індикаторним показником впливу больових синдромів на формування якості життя хворих.

Аналізуючи дані табл. 1, ми бачимо, що медіанні показники характеристики «біль» при всіх типах болю є нижчими за 50 %, що демонструє вплив болю на формування структури якості життя.

Найнижче значення фізичний компонент якості життя мав при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями, — $25,4$ % [24,8; 28,1]. Це, імовірно, пов'язано зі слабкістю та спастичністю, що є підґрунтям появи цього типу болю і можуть суттєво впливати на локомоторну функцію, а отже, і на фізич-

ні можливості. Проте, на протипагу цьому, пацієнти з цим типом болю мали порівняно високі показники психологічного компонента якості життя, що може бути пов'язано з тим, що постуральні аномалії виникають з часом, і ці люди вже навчилися жити зі своєю хворобою [7].

Найнижчі значення психологічного компонента якості життя відзначались при феномені Лермітта — $31,1$ % [24,4; 45,9], мігрені — $31,7$ % [29,5; 39,1] та болючих тонічних спазмах — $35,4$ % [28,0; 40,2]. Це типи больових синдромів, які характеризуються регулярним раптовим високоінтенсивним нападopodobним болем, через що пацієнти перебувають у постійному очікуванні нападу, що підвищує рівень тривожності [11].

Попри низькі значення показників фізичного і психологічного компонентів якості життя при всіх типах болю у хворих на РС, порівняно найвищі значення фізичного компонента відзначались при тригемінальній невралгії — $38,5$ % [35,7; 42,0]. Порівняно високі значення також були при болі у спині та мігрені. Порівняно найвищі показники психологічного компонента якості життя відзначались при іншому болі — $46,4$ % [40,3; 49,8], порівняно високі значення — при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями, та тригемінальній невралгії.

Хворі на РС з тригемінальною невралгією мали порівняно високі показники при обох компонентах якості життя. Це, імовірно, пов'язано з порівняно низькою частотою та меншою тривалістю нападів, а також з локальністю проявів тригемінальної невралгії, що не враховується дескрипторами SF-36 [12].

Серед характеристик якості життя найвищими при усіх типах болю були значення соціального функціонування: від $50,0$ [31,3; 81,3] до $75,0$ % [68,8; 78,1]. На другому місці за значенням часток показників якості життя було емоційне самопочуття — від $34,0$ [28,0; 51,0] до $56,0$ % [37,0; 74,0]; на третьому — фізичне функціонування — від $27,5$ [16,3; 38,8] до $70,0$ % [66,3; 75,0].

Найнижче значення серед характеристик якості життя мали рольові обмеження через фізичні проблеми:

Таблиця 1. Показники характеристик фізичного компонента якості життя (%) у хворих на РС залежно від типу болю

Показники якості життя	1		2		3		4		5		6		7		8		10		11		12	
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3
1	31,8	27,4; 38,3	38,5	35,7; 42,0	33,4	28,5; 42,0	31,2	29,0; 33,9	25,4	24,8; 28,1	37,8	25,5; 43,8	37,3	31,2; 42,6	34,9	29,9; 38,6	32,5	29,6; 35,9	33,1	26,9; 37,5	30,4	25,3; 35,6
1.1	45,0	20,0; 60,0	70,0	66,25; 75,0	37,5	21,25; 73,75	37,5	20,0; 57,5	27,5	23,8; 33,8	50,0	26,3; 67,5	62,5	37,5; 83,8	55,0	30,0; 80,0	30,0	25,0; 60,0	30,0	20,0; 45,0	27,5	16,3; 38,8
1.2	0	0; 25	25,0	0; 56,3	0	0; 18,8	0	0; 6,3	0	0; 0	25,0	0; 75,0	0	0; 50,0	0	0; 25,0	0	0; 0	0	0; 37,5	0	0; 18,75
1.3	45,0	22,5; 51,3	22,5	21,9; 31,3	33,8	26,9; 42,5	38,8	30,0; 45,0	45,0	26,3; 55,0	26,3	15,0; 42,5	45,0	31,3; 46,3	32,5	22,5; 52,5	45,0	31,3; 52,5	35,0	22,5; 56,25	48,8	28,1; 54,4
1.4	35,0	30,0; 52,5	42,5	37,5; 53,8	42,5	26,3; 57,5	30,0	28,8; 35,0	40,0	27,5; 47,5	45,0	31,3; 60,0	37,5	32,5; 50,0	40,0	30,0; 55,0	40,0	30,0; 50,0	45,0	32,5; 57,5	52,5	46,3; 58,8

Таблиця 2. Показники характеристик психологічного компонента якості життя (%) у хворих на РС залежно від типу болю

Показники якості життя	1		2		3		4		5		6		7		8		10		11		12	
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3
2	37,6	33,4; 43,9	38,7	30,0; 46,0	31,1	24,4; 45,9	37,1	30,9; 40,4	40,7	35,0; 45,0	38,0	33,3; 42,1	31,7	29,5; 39,1	37,9	33,9; 43,2	35,4	28,0; 40,2	38,1	29,1; 47,4	46,4	40,3; 49,8
2.1	48,0	38,0; 60,0	44,0	34,0; 58,0	38,0	25,0; 65,0	48,0	34,0; 61,0	56,0	37,0; 74,0	44,0	36,0; 55,0	34,0	28,0; 51,0	48,0	32,0; 56,0	44,0	26,0; 58,0	48,0	28,0; 62,0	52,0	52,0; 64,0
2.2	0	0; 33,3	16,7	0; 50,0	0	0; 0	0	0; 0	16,7	0; 33,3	16,7	0; 58,4	16,7	0; 66,7	0	0; 66,7	0	0; 16,7	0	0; 66,7	33,3	8,3; 58,4
2.3	62,5	50,0; 75,0	75,0	68,8; 78,1	62,5	40,6; 62,5	56,3	43,8; 68,8	62,5	40,6; 75,0	68,8	53,1; 84,4	56,3	46,9; 75,0	62,5	50,0; 75,0	62,5	37,5; 75,0	50,0	31,3; 81,3	56,3	50,0; 62,5
2.4	35,0	25,0; 45,0	40,0	26,3; 48,8	27,5	20,0; 41,3	35,0	18,8; 46,3	35,0	30,0; 35,0	40,0	25,0; 48,8	32,5	25,0; 41,3	40,0	20,0; 45,0	30,0	15,0; 40,0	30,0	17,5; 45,0	45,0	41,3; 52,5
3	25,0	25,0; 50,0	50,0	50,0; 56,3	25,0	25,0; 50,0	42,5	32,5; 56,3	37,5	25,0; 56,3	25,0	25,0; 43,8	37,5	18,8; 50,0	35,0	25,0; 50,0	50,0	25,0; 50,0	25,0	25,0; 37,5	25,0	25,0; 25,0

Таблиця 3. Характеристики якості життя (%) у хворих на РС з одним типом болю та у хворих з двома-трьома типами болю

Показники якості життя		1 тип болю		2–3 типи болю		Критерій Манна – Уїтні	
		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	U	P
1	Фізичний компонент здоров'я	37,2	30,5; 43,8	31,3	27,3; 36,7	839	0,004
1.1	Фізичне функціонування	55,0	35,0; 80,0	30,0	20,0; 57,5	888	0,011
1.2	Рольові обмеження через фізичні проблеми	0,0	0; 50,0	0,0	0; 25,0	1051,5	0,094
1.3	Біль	45,0	32,5; 65,0	32,5	22,5; 45,0	795	0,001
1.4	Загальний стан здоров'я	45,0	35,0; 55,0	35,0	30,0; 50,0	972	0,046
2	Психологічний компонент здоров'я	39,0	32,7; 47,0	37,5	29,3; 41,5	981	0,054
2.1	Емоційне самопочуття	52,0	44,0; 68,0	40,0	30,0; 56,0	901	0,014
2.2	Рольові обмеження через емоційні проблеми	33,3	0; 66,7	0,0	0; 33,3	968	0,028
2.3	Соціальне функціонування	62,5	50,0; 87,5	62,5	50,0; 75,0	1091,5	0,230
2.4	Життєва активність	40,0	30,0; 55,0	30,0	20,0; 40,0	870,5	0,007
3	Зміна здоров'я	25,0	25,0; 50,0	25,0	25,0; 50,0	1220,5	0,739

більшість (9 з 11) типів болю мали середнє значення 0 %, лише типи 2 та 6 — 25,0 %. Низькі значення показників також мала така характеристика якості життя, як рольові обмеження через емоційні проблеми. Низькі показники цих характеристик якості життя свідчать про те, що фізичний і психологічний стан хворих на РС з больовими синдромами суттєво впливає на здатність виконувати роботу або займатись іншою повсякденною діяльністю. Співставляючи це з даними недавнього загальноєвропейського дослідження, яке показало, що вже на початкових етапах захворювання значна частка хворих на РС не в змозі зберегти або відновити звичну роботу навіть за відсутності значної фізичної втрати працездатності, можна припустити, що больові синдроми є одним із факторів, які впливають на це зниження працездатності [13].

Оскільки значна частка хворих ($37,50 \pm 4,75$ %) мали більше одного типу болю (табл. 3), було проведено порівняння показників якості життя у групі хворих лише з одним типом болю ($n = 65$) та у хворих з двома або трьома типами болю ($n = 39$).

Аналізуючи дані табл. 3, було встановлено, що більшість показників шкал якості життя мали вищі значення у хворих з одним типом болю, ніж у хворих з 2–3 типами ($p < 0,05$). Так, середнє значення фізичного компонента здоров'я було вірогідно вищим на 18,8 % ($p = 0,004$) у хворих з одним типом болю, ніж з 2–3 типами, — 37,2 [30,5; 43,8] проти 31,3 % [27,3; 36,7] відповідно.

У психологічному компоненті різниця між групами становила 4 % ($p = 0,05$): 39,0 [32,7; 47] проти 37,5 % [29,3; 41,5] відповідно. Тобто все ж таки фізичний компонент більше залежить від кількості типів болю, присутніх у хворих на РС, ніж психологічний компонент якості життя.

Найбільша різниця у показниках шкал груп (в 1,8 раза) відзначалась при показнику «фізичне функціонування»: 55,0 [35,0; 80,0] проти 30,0 % [20,0; 57,5] ($p = 0,01$) відповідно; найменша (в 1,3 раза) — при показнику «загальний стан здоров'я»: 45,0 [35,0; 55,0] проти 35,0 % [30,0; 50,0] ($p = 0,05$) відповідно.

Висновки

1. Больові синдроми, їх характеристики та особливості впливають на формування структури якості життя хворих на РС. Якісна корекція больових синдромів з урахуванням їх типу та характеристик є додатковим інструментом для покращення якості життя пацієнта з РС.

2. Найнижчі значення психологічного компонента якості життя відзначались при больових синдромах, що характеризуються регулярним раптовим високоінтенсивним нападоподібним болем (феномен Лермітта, мігрень, болючі тонічні спазми). Розуміння цього дасть клініцисту змогу більш детально оцінити психологічний статус пацієнта та корегувати його.

3. Найнижче значення фізичного компонента якості життя відзначалось при скелетно-м'язовому болі, індукованому постуральними аномаліями, що демонструє важливість попередження виникнення постуральних аномалій.

4. Присутність у хворого на РС кількох типів болю більшою мірою впливає на фізичний компонент якості життя.

5. У хворих на РС з больовими синдромами найнижчі значення серед характеристик якості життя мали рольові обмеження через фізичні проблеми, рольові обмеження через емоційні проблеми. Низькі показники цих характеристик якості життя свідчать про те, що фізичний і психологічний стан хворих на

РС з больовими синдромами впливає на здатність виконувати роботу або займатись іншою повсякденною діяльністю.

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

Список літератури

1. Kratz A.L. et al. How Do Pain, Fatigue, Depressive, and Cognitive Symptoms Relate to Well-Being and Social and Physical Functioning in the Daily Lives of Individuals With Multiple Sclerosis? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017. Vol. 98. Issue 11. P. 2160-2166. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.004>.
2. Berkowitz A.L. Global perspectives. *Neurology*. 2014. Vol. 82. Issue 16. P. 1463-1464. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000338>.
3. Foley P.L. et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013. Vol. 154. Issue 5. P. 632-642. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>.
4. Heitmann H. et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*. 2020. Vol. 161. Issue 4. P. 787-796. Doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001767>.
5. Karamyan A., Sellner J. Journal Club: Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016. Vol. 86. Issue 22. P. e228-e230. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002718>.
6. Barin L. et al. The disease burden of Multiple Sclerosis from the individual and population perspective: Which symptoms matter most?

Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2018. Vol. 25. P. 112-121. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.013>.

7. Truini A. et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal Neurology*. 2013. Vol. 260. Issue 2. P. 351-367.

8. Nehrych O.I. et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19: validation and adaptation for Ukrainian population. *International Neurological Journal*. 2019. Vol. 0. Issue 5.107. P. 19-25. Doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.107.2019.176702>.

9. Algahtani H.A. et al. Quality of life among multiple sclerosis patients in Saudi Arabia. *Neurosciences*. 2017. Vol. 22. Issue 4. P. 261-266. Doi: <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.4.20170273>.

10. Ysraelit M.C. et al. Quality of life assessment in multiple sclerosis: Different perception between patients and neurologists. *Frontiers in Neurology*. 2018. Vol. 8. Issue JAN. P. 1-6. Doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00729>.

11. Nick S.T. et al. Multiple sclerosis and pain. *Neurological Research*. 2012. Vol. 34. P. 829-841. Doi: <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000082>.

12. Bozhenko M., Bozhenko N., Nehrych T. Features of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019. Vol. 405. P. 286-287. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.1361>.

13. Kobelt G. et al. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017. Vol. 23. Issue 2 (suppl.). P. 4-16. Doi: <https://doi.org/10.1177/1352458517708097>.

Отримано/Received 10.07.2020

Рецензовано/Revised 24.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.07.2020 ■

Боженко М.И.

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

Характеристики качества жизни больных рассеянным склерозом в зависимости от типа болевого синдрома

Резюме. Актуальность. Одним из синдромов, на который чаще всего жалуются больные рассеянным склерозом (РС), является болевой синдром, который во многих случаях остается недооцененным как врачами, так и больными, однако в значительной степени влияет на качество их жизни. **Цель:** оценить характеристики качества жизни больных РС в зависимости от типа болевого синдрома. **Материалы и методы.** Обследовали 104 больных РС, которые имели жалобы на боль в течение последнего месяца. У каждого пациента определен тип болевого синдрома, проведен опрос с помощью стандартизированных опросников (Pain Detect, ВАШ, SF-36), после чего был проведен анализ характеристик качества жизни при различных типах боли. **Результаты.** У больных РС с болевыми синдромами низкие значения показателей физического и психологического компонента качества жизни обнаружены при всех типах боли. Частыми типами болевых синдромов были постоянные боли в конечности/конечностях, головная боль напряжения, болезненные тонические спазмы, боль при спастичности. Медианные показатели характеристики «боль» при всех типах боли были ниже 50 %, что демонстрирует влияние боли на формирование структуры качества жизни. Наиболее низкие значения психологиче-

ского компонента качества жизни отмечались при болевых синдромах, характеризующихся регулярной внезапной высокоинтенсивной приступообразной болью, а именно феномене Лермитта — 31,1 % [24,4; 45,9], мигрени — 31,7 % [29,5; 39,1] и болезненных тонических спазмах — 35,4 % [28,0; 40,2]. Наиболее низкое значение физического компонента качества жизни было при скелетно-мышечной боли, индуцированной постуральными аномалиями, — 25,4 % [24,8; 28,1]. Наиболее низкое значение среди характеристик качества жизни имела характеристика «ролевые ограничения в связи с физическими проблемами» — 9 из 11 типов боли имели срединное значение 0 %. Большинство показателей шкал качества жизни имели более высокие значения у больных с одним типом боли, чем у больных с 2–3 типами ($p < 0,05$). Так, срединное значение физического компонента здоровья было достоверно выше на 18,8 % ($p = 0,004$) у больных с одним типом боли, чем у больных с 2–3 типами. В психологическом компоненте разница между группами составила 4 % ($p = 0,05$). **Выводы.** Болевые синдромы, их тип, характеристики, сочетание влияют на формирование структуры качества жизни больных РС. Адекватная коррекция болевых синдромов с учетом их типа и характеристик является дополнительным

инструментом для улучшения качества жизни пациентов с РС. Наиболее низкие значения психологического компонента качества жизни отмечались при болевых синдромах, характеризующихся регулярной внезапной высокоинтенсивной приступообразной болью. Наиболее низкое значение физического компонента качества жизни было при

скелетно-мышечной боли, индуцированной постуральными аномалиями. Наличие у больного РС нескольких типов боли в большей степени влияет на физический компонент качества жизни.

Ключевые слова: рассеянный склероз; боль; качество жизни

M.I. Bozhenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Quality of life characteristics in multiple sclerosis patients depending on the type of pain syndrome

Abstract. Background. Pain is one of the syndromes people with multiple sclerosis (MS) most often complained of. In many cases, pain remains underestimated by both doctors and patients, however, significantly affects patient's quality of life. The purpose was to evaluate the quality of life characteristics in MS patients depending on the type of pain syndrome. **Materials and methods.** One hundred and four patients with MS who had complaints of pain during the previous month were examined. Each person was diagnosed with a type of pain syndrome. Then a survey was conducted using standardized questionnaires (Pain Detect, VAS, SF-36) and analysis of the quality of life characteristics of patients with different types of pain was carried out. **Results.** In MS patients with pain syndromes, low values of physical and psychological components of the quality of life were found in all types of pain. The most common types of pain syndromes were ongoing extremity pain, tension-type headache, painful tonic spasms and spasticity pain. The median indicators of the "Pain" characteristic were below 50 % in all types of pain, which demonstrates the impact of pain on the formation of the quality of life. The lowest values of the psychological component of the quality of life were in pain syndromes characterized by regular sudden high-intensity paroxysmal pain, namely Lhermitt's phenomenon — 31.1 % [24.4; 45.9], migraine — 31.7 % [29.5; 39.1] and painful tonic spasms — 35.4 % [28.0; 40.2]. The lowest values of

the physical component of the quality of life were in musculoskeletal pain induced by postural abnormalities — 25.4 % [24.8; 28.1]. The lowest value among the characteristics of the quality of life was in "Role limitations due to physical problems" characteristic — 9 out of 11 types of pain had a mean value of 0 %. Most quality of life scale indicators had higher values in patients with one type of pain than in people with 2–3 types of pain ($p < 0.05$). Thus, the mean value of the physical component of health was proved to be higher by 18.8 % ($p = 0.004$) in patients with one type of pain than in those with 2–3 types. In the psychological component, the difference between the groups was 4 % ($p = 0.05$). **Conclusions.** Pain syndromes, their type, characteristics and combination affect formation of the quality of life structure in people with MS. Adequate correction of pain syndromes, taking into account their type and characteristics, is an additional tool to improve the quality of life in patients with MS. Lowest values of the psychological component of the quality of life were found in pain syndromes, which are characterized by regular sudden high-intensity paroxysmal pain. The lowest value of the physical component of the quality of life was in patients with musculoskeletal pain induced by postural abnormalities. The presence of several types of pain in a patient with MS has a greater impact on the physical component of the quality of life.

Keywords: multiple sclerosis; pain; quality of life

УДК 616.831-08-036.82

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218243>

Тріщинська М.А., Кононов О.Є., Бельська І.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Патогенетично обґрунтована профілактика цереброваскулярних захворювань у хворих із коронавірусною інфекцією

Резюме. У статті висвітлені основні патогенетичні механізми розвитку тромбозів, як артеріальних, так і венозних, у пацієнтів з COVID-19. Ускладнення, що розвиваються у таких пацієнтів, мають вкрай важливе значення у випадку наявності судинних факторів ризику, що значуще підвищує ризик розвитку таких судинних подій, як гострий ішемічний інсульт. Механізм тромбофілії у хворих на COVID-19 включає пряму активацію факторів згортання крові, тому антитромбоцитарні препарати не в змозі запобігти розвитку тромбозів, тоді як судинні фактори ризику та виражена запальна реакція викликають розвиток судинних подій. Актуальною є оптимізація антитромботичної терапії у пацієнтів з COVID-19 із судинними факторами ризику. Трифлузал — антитромбоцитарний препарат, що має найкращі характеристики для таких пацієнтів.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; COVID-19; SARS-CoV-2; гострий інсульт; Дисgren

Рік 2019-й нам запам'ятається появою відносно нового захворювання — коронавірусної інфекції (coronavirus disease 2019 (COVID-19)). Епідемія, а згодом і пандемія COVID-19 спонукала населення всього світу змінити свої звички та спосіб життя заради зменшення захворюваності та смертності, а лікарів — змінити тактику ведення хворих з іншою патологією залежно від наявності у пацієнта тяжкого гострого респіраторного синдрому внаслідок коронавірусної інфекції (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)). Узагалі COVID-19 може проявлятися помірно вираженою інфекцією верхніх дихальних шляхів (лихоманка, сухий кашель, слабкість) з подальшим повним одужанням, але в деяких пацієнтів розвиваються пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність, що призводять до смерті [40].

Отже, дуже важливим питанням стає патогенез тяжкого COVID-19. Вважається, що основними чинниками патогенезу є системне запалення та тромбофілія. Деякі дослідники вважають COVID-19 мікро-васкулярним захворюванням, оскільки коронавірусна інфекція активує ендотеліальні клітини, утворення

та вивільнення цитокінів та швидку судинну відповідь дрібних судин у вигляді запалення та тромбозу капілярів [40]. Як артеріальні, так і венозні тромбози зустрічаються у пацієнтів із тяжким COVID-19. Так, поширеність венозного тромбозу серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії досягає 20–35 %, тоді як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок був виявлений у 70–100 % хворих, які померли від COVID-19 [33]. Натомість артеріальні тромбози призводять до інсультів, інфарктів міокарда та спостерігаються в середньому у 4 % пацієнтів із COVID-19. Взагалі пацієнти з тяжким COVID-19 мають лабораторні ознаки гіперкоагуляційного стану у вигляді поширеного тромбозу та фібринолізу, а також підвищеного рівня D-димеру, фактора von Willebrand (VWF) та активованого VIII фактора. Водночас у хворих на COVID-19 спостерігається стан гіперзапалення, або цитокіновий шторм (cytokine storm), який характеризується підвищеним рівнем запальних маркерів, таких як С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6), які асоціюються з тяжкою пневмонією та значною смертністю [40].

Прозапальні цитокіни — фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-6 викликають запальні реакції у стінці судини [25, 63]. Вони можуть спричинити тяжку дисфункцію ендотелію шляхом індукції рецептора 2 ангіотензину II та С-реактивного протеїну, а також шляхом прямого пригнічення ендотеліальної NO-синтази [25]. Відомо, що рівні TNF- α та IL-6 у плазмі крові значно підвищені у пацієнтів з тяжкою формою ішемічної хвороби серця, а також із серцевою недостатністю через інші причини [65]. Як TNF- α , так і IL-6 відомі тим, що індуюють експресію прокоагулянтних білків, таких як тканинний фактор (tissue factor (TF)), у клітинах серцево-судинної системи [31, 55, 59]. Серед них ендотеліальні клітини, які, як відомо, експресують повномірну молекулу TF [30, 42] — ініціатор зовнішнього шляху згортання [47, 48], але вивільняють його інгібітор та інгібітор шляху тканинного фактора [7] у відповідь на TNF- α . Підвищений рівень TNF- α та IL-6 у плазмі асоціюється із збільшенням рівня білка TF у крові [15]. Припускають, що розчинна ізоформа TF може впливати на тромбогенність позаклітинних рідин [6, 63].

Ушкодження ендотеліальних клітин — базовий механізм, який пов'язує запалення та тромбоз при тяжкому перебігу COVID-19. Патоморфологічні дослідження показали наявність як ендотеліального запалення, так і мікровазкулярного тромбозу у таких хворих. Вважається, що прозапальні клітини атакують ендотелій легень, нирок, серця та печінки [67]. Більше того, фактор VWF, який виділяється з ендотелію після судинного запалення, та Р-селектин, який виділяється з активованих ендотеліальних клітин, значно підвищені у пацієнтів з тяжким COVID-19 [14, 19]. Комбінація високого рівня VWF, Р-селектину, мікровазкулярного тромбозу та запалення у дрібних судинах свідчить про те, що мікровазкулярне ураження може бути тригером як запальних, так і тромботичних ускладнень тяжкого COVID-19 [49].

Саме SARS-CoV-2 обумовлений унікальною відповіддю ендотелію — ендотеліальним екзоцитозом, який активує два паралельних шляхи — мікровазкулярне запалення та тромбоз, що призводять до гіперзапалення й дифузного тромбозу, які характеризують тяжкий перебіг COVID-19. Екзоцитоз — це швидка секреторна відповідь на ураження, що спостерігається внаслідок активації відповідних рецепторів на поверхні клітин, які сприяють дегрануляції у місцевий та системний кровотік [40]. Ендотеліальні гранули містять VWF, Р-селектин та інші прозапальні цитокіни. У результаті екзоцитозу вивільняється VWF, який обумовлює агрегацію та адгезію тромбоцитів. Р-селектин є медіатором лейкоцитарної адгезії до судинної стінки. Р-селектин та VWF не тільки зберігаються в одних гранулах, але і взаємодіють у процесі тромбоутворення. Після екзоцитозу Р-селектин розташовується на зовнішній мембрані ендотеліальних клітин, де він взаємодіє з ультрадовгими мультимерами VWF, якорить один кінець мультимера фактора VWF до поверхні ендотеліальної клітини. Довгі міс-

точки VWF розтягуються від ендотеліальних клітин до тромбоцитів. Синергетичний взаємозв'язок між Р-селектином та VWF може призвести до паралельної активації запальних та протромботичних шляхів, характерних для тяжкого COVID-19 [40]. Розглядають декілька механізмів, через які SARS-CoV-2 може активувати екзоцитоз. По-перше, SARS-CoV-2 безпосередньо активує екзоцитоз шляхом зв'язування на поверхні ендотеліальних клітин з рецепторами, такими як рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2). Другий шлях — непрямий, активація системної запальної відповіді, а потім вже екзоцитозу. Третя можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 безпосередньо інфікує ендотеліальні клітини, а вірусні поліпептиди активують екзоцитозний механізм [40].

Цитокіновий шторм при тяжкому COVID-19 з більшою ймовірністю спричинений автоампліфікаційною петлею, зосередженою на пошкоджених ендотеліальних клітинах. Ендотеліальний екзоцитоз ініціює приліпання лейкоцитів і тромбоцитів до капілярів, що призводить до обструкції мікросудин, мікротромбозу та запалення судин. Поширене запалення судин може уражати тканини, які виділяють цитокіни, такі як інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β та фактор некрозу пухлини α , що, у свою чергу, може спровокувати екзоцитоз ендотелію. У цій схемі коронавірус служить ініціатором судинного ураження з подальшим ендотеліальним екзоцитозом, який продовжує цикл пошкодження судин та запалення тканин, що викликає тривалий гіперзапальний стан при тяжкому COVID-19 [40]. Слід звернути увагу, що при тяжкому COVID-19 вивільнення прозапальних цитокінів індукуює експресію тканинного фактора TF ендотелієм та мононуклеарами, що призводить до активації коагуляції та утворення тромбіну [5, 45]. Як уже зазначалося, тромбофілія стосується як артеріального, так і венозного тромбоемболізму. Ретроспективний аналіз, проведений у місті Вухані, засвідчив, що патологічні показники коагуляції, особливо значно підвищений рівень D-димеру та продуктів деградації фібрину, асоціюються з поганим прогнозом у пацієнтів з COVID-19 ($P < 0,05$) [64]. D-димер — продукт деградації фібрину, часто використовується як маркер гіперкоагуляції та епізодів тромбозу [62, 71]. Багатоцентрове дослідження [32, 71] з вивчення результатів після ускладнень у вигляді венозних та артеріальних тромбозів (включаючи симптомну гостру легеневу емболію, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, ішемічний інсульт, інфаркт міокарда або системний емболізм) у 184 пацієнтів із COVID-19, що надійшли у відділення інтенсивної терапії, показало, що сукупна частота загальної кінцевої точки становила 31 %, при цьому венозна тромбоемболія становила 27 %, а артеріальні тромботичні події (усі ішемічні інсульти) — 3,7 % [32]. Ще одне подібне дослідження в Італії також аналізувало венозні та артеріальні тромбоемболічні ускладнення у 388 пацієнтів з COVID-19 [39]. Результати показали, що, незважаю-

чи на застосування антикоагулянтної профілактики, частота венозних та артеріальних тромбоемболічних ускладнень у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 становила ~ 8 % [39]. Крім того, більше половини цих тромбоемболічних подій відбулися протягом перших 24 годин госпіталізації [39]. Ішемічний інсульт було діагностовано у дев'яти (2,5 %) пацієнтів, а у шести пацієнтів інсульт був основною причиною госпіталізації. Було виявлено, що рівень D-димеру швидко зростає під час госпіталізації у пацієнтів, які не вижили [39]. Ці клінічні дослідження свідчать про нагальну необхідність розробки стратегій фармакологічної профілактики тромбозів у тяжких хворих на COVID-19 [71]. Поширене запалення та тромбофілія дрібних судин у пацієнтів з COVID-19 у поєднанні із судинними факторами ризику підвищують шанси на розвиток судинних ускладнень, таких як ішемічний інсульт. Оскільки COVID-19 швидко поширюється по всьому світу, все більше доказів свідчить про те, що SARS-CoV-2 може уражати центральну нервову систему та викликати відповідно неврологічні симптоми [2, 8, 21]. Дослідження, проведені у Вухані, показали, що неврологічні прояви були у 36,4 % із 214 пацієнтів з COVID-19 [41]. Збільшення кількості досліджень показало, що на додаток до типових респіраторних симптомів, таких як лихоманка та сухий кашель, у пацієнтів з COVID-19 можуть розвиватися неврологічні розлади, від легких до тяжких [18, 36, 41, 46, 50, 69]. Інсульт є однією з найпоширеніших причин смерті та інвалідності в усьому світі. Попередні дослідження показали, що цереброваскулярні захворювання є незалежним фактором ризику тяжких випадків зараження COVID-19 [68]. Якщо говорити про ураження ЦНС у пацієнтів із COVID-19, дуже важливо визначити шляхи, через які уражаються дрібні судини головного мозку при SARS-CoV-2. Як і для інших нейротропних респіраторних вірусів, імовірні два основні шляхи — гематогенний та нейрональний ретроградний [3, 10, 11]. Після системного поширення вірусу через кровотік та після зараження легенів вірус може потрапити в мозок шляхом мозкового кровообігу [3]. Згідно з патоморфологічним обстеженням пацієнтів з COVID-19, в ендотелії капілярів головного мозку були виявлені вірусоподібні часточки, які вказують на те, що гематогенний шлях є найбільш імовірним шляхом проникнення вірусу в мозок [51]. Крім того, випадки нюхової дисфункції у пацієнтів із SARS-CoV-2 дозволяють думати про ретроградний аксональний транспорт через нюхову цибулину як ще один можливий шлях входу [4, 36, 43]. Подібно до SARS-CoV, SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 для проникнення в клітину [76]. Попередні дослідження виявили, що рецептори ACE2 експресуються в мозку, що свідчить про можливість інвазії у нервову систему SARS-CoV та SARS-CoV-2 [3, 73, 76]. Як SARS-CoV, так і SARS-CoV-2 були виявлені при патологоанатомічних дослідженнях мозку хворих на COVID-19 [51, 74]. Беручи до уваги, що білок-шип

SARS-CoV-2 може взаємодіяти з ACE2, експресованим на ендотелії капілярів, вірус також може пошкодити гематоенцефалічний бар'єр і потрапити в ЦНС, атакуючи судинну систему [3]. Також підтверджено, що у пацієнта з COVID-19 з енцефалітом був виявлений SARS-CoV-2 у спинномозковій рідині [46, 71]. Повідомляється, що частота гострого ішемічного інсульту у пацієнтів із COVID-19 становить від 2,5 до 5 %. Інсульт зазвичай розвивається через кілька днів після зараження SARS-CoV-2. У рідкісних випадках це може бути основною причиною госпіталізації з інфекцією SARS-CoV-2 [5]. Згідно з дослідженнями, проведеними під час епідемії, оклюзія великих судин була більш частою у хворих на інсульт на фоні COVID-19 [71]. Кілька країн з високим рівнем поширеності COVID-19 повідомляють про стабільну або підвищену частоту інсультів великих судин і збільшення частоти криптогенних інсультів (пацієнти, у яких не виявлено типової причини інсульту), незважаючи на зменшення частоти легкого інсульту, що, можливо, пов'язано із карантинном та самоізоляцією [61]. Цей ефект карантину підтверджується загальнонаціональним аналізом програм автоматизованого програмного забезпечення для обробки зображень інсульту в США, що вказує на знижену якість оцінки зображень інсульту під час пандемії [29]. Перше дослідження було зосереджене на неврологічних проявах у пацієнтів з COVID-19 з епіцентру пандемії у Вухані, Китай, і повідомило про неврологічні ускладнення у 78 (36,4 %) з 214 пацієнтів [41]. Гострі цереброваскулярні захворювання були більш поширеними серед пацієнтів з тяжкою формою COVID-19, ніж у пацієнтів з нетяжкою формою захворювання: 5 (5,7 %) (4 пацієнти з ішемічним інсультом і 1 із мозковим крововиливом, які пізніше померли від дихальної недостатності) проти 1 (0,8 %) пацієнта з ішемічним інсультом; $P = 0,03$) [41]. Із 6 пацієнтів із гострими цереброваскулярними захворюваннями двоє надійшли до відділення невідкладної допомоги із раптовим початком геміплегії, але без типових симптомів COVID-19 [41]. Зазначимо, що у пацієнтів з тяжкою інфекцією рівень D-димеру був вищий, ніж у пацієнтів із нетяжкою інфекцією [41, 71].

Середня тривалість від перших симптомів зараження COVID-19 до інсульту становила 10 днів. Із 10 пацієнтів з ішемічним інсультом у п'яти були оклюзії великих судин, двоє мали оклюзії дрібних судин, а троє — кардіоемболічний підтип згідно з класифікацією гострого інсульту TOAST [37]. Більше того, у пацієнтів старшого віку ($75,7 \pm 10,8$ проти $52,1 \pm 15,3$ року) з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та цереброваскулярні захворювання в анамнезі, частіше розвивалися гострі цереброваскулярні захворювання [37]. Крім того, у цих пацієнтів спостерігали посилену запальну реакцію та стан гіперкоагуляції, що відображається на рівні С-реактивного протеїну ($51,1$ ($1,3-127,9$) проти $12,1$ ($0,1-212,0$) мг/л, $P < 0,05$) та D-димеру ($6,9$ ($0,3-20,0$) проти $0,5$ ($0,1-20,0$) мг/л, $P < 0,001$) [37]. Згідно з ви-

сновками дослідження, значно підвищена запальна реакція може бути причиною аномального функціонування згортальної системи крові на ранніх стадіях, а також однією з головних причин початку цереброваскулярної хвороби [37, 71].

Потенційний механізм розвитку ішемічного інсульту, пов'язаного з COVID-19

Попередні дослідження вказують на те, що гострі бактеріальні та вірусні інфекції, особливо респіраторні, є ситуативно незалежними факторами ризику розвитку інсульту [1, 20]. Вважається, що зв'язок між гострою інфекцією та інсультом зумовлений системною запальною реакцією на інфекцію, яка може призвести до дисфункції ендотелію та викликати прокоагуляційні зміни [20, 44]. Було зроблено припущення, що запальна реакція у пацієнтів з COVID-19 пов'язана з безліччю чинників. Після зараження SARS-CoV-2 активовані моноцитами макрофаги виділяють величезну кількість прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і IL [44, 52, 75]. У відповідь на прозапальні цитокіни (головним чином IL-6) виділяється тканинний фактор з моноцитів-макрофагів та ендотеліальних клітин [44, 66, 77]. Відомо, що TF активує зовнішній шлях згортання крові та призводить до відкладення фібрину і згортання крові. Більше того, коли ACE2 піддається ендотозу разом з SARS-CoV, кількість ACE2 на клітинах знижується, а потім збільшується рівень сироваткового ангіотензину II (Ang2), що також може індукувати прозапальний ефект [12, 17, 34]. Значуще підвищений рівень D-дімеру у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом підтримує теорію щодо SARS-CoV-2-обумовленої гострої запальної відповіді у судинній стінці та гіперкоагуляційного стану [71].

Отже, запропоновані механізми розвитку цереброваскулярних подій у пацієнтів з COVID-19 включають стан гіперкоагуляції при системному запаленні та цитокіновий шторм [13], прямий вірус-індукований ендотеліт або ендотеліопатію, що потенційно може призвести до ангіопатії та тромбозу. Про це свідчать результати патоморфологічного дослідження у вигляді вірусних часточок, виділених з ендотелію різних тканин, у тому числі тканини головного мозку [51, 67].

Не можна ігнорувати традиційні причини інсульту у пацієнтів з інфекцією COVID-19. Етіологічно ішемічний інсульт спричинений кардіоемболією, емболією артерій або захворюваннями дрібних судин *in situ* [23]. Атеросклероз у пацієнтів з інфекцією COVID-19 може збільшувати ризик ішемічного інсульту, оскільки вірусна інфекція може потенційно дестабілізувати атеросклеротичні бляшки через системні запальні реакції, цитокіновий шторм, а також специфічні зміни імунних клітин у бік більш нестабільних фенотипів [22]. Крім того, пацієнти, інфіковані COVID-19, із серцево-судинними захворюваннями можуть мати більший потенційний ризик розвитку аритмій, що може спричинити кардіоемболію та збільшити ризик інсульту. Досліджен-

ня у Північній Італії показало, що частота тромбоемболічних подій була вищою у пацієнтів із COVID-19 з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі (23 проти 6 %) [26]. У недавньому дослідженні повідомлялося, що у 16,7 % із 138 госпіталізованих хворих на COVID-19 розвинулася аритмія, що була частим ускладненням [69]. Більше того, вірусні інфекції можуть спричинити порушення метаболізму, міокардит та активацію симпатичної нервової системи, що сприяє розвитку аритмій [22, 71].

Ішемічний інсульт у пацієнтів із COVID-19 зустрічається значно частіше, ніж геморагічний інсульт. Rojadij та ін. [54] повідомили про жінку віком 50 років, у якої діагностували гостру некротичну геморагічну енцефалопатію (НГЕ), пов'язану з COVID-19. На МРТ-знімках головного мозку було візуалізовано геморагічний обідок (rim) з двох сторін у таламусі, у медіальних скроневих частках та субінсулярних ділянках [54]. Однак тестування на наявність SARS-CoV-2 у лікворі не проводилось [54]. НГЕ — рідкісне ускладнення в ЦНС, вторинне відносно вірусних інфекцій. Це пов'язано з цитокіновим штормом, який призводить до руйнування гематоенцефалічного бар'єра, але без прямої вірусної інвазії або параінфекційної демієлінізації [54]. Останні дані свідчать про те, що тяжка інфекція COVID-19 пов'язана з цитокіновим штормом [75] (тому слід бути настороженими щодо виникнення в цих пацієнтів НГЕ та інших захворювань нервової системи, викликаних внутрішньочерепним цитокіновим штормом) [71].

Потенційні механізми розвитку геморагічного інсульту, пов'язаного з COVID-19

Ангіотензинперетворюючий фермент 2 відомий як важливий елемент у ренін-ангіотензиновій системі, який регулює артеріальний тиск, рідинний та електролітний баланс та судинний опір. Він також є інактиватором ангіотензину II [24, 58]. Зниження регуляції експресії ACE2 під час інфекції SARS-CoV-2 може потенційно призвести до збільшення рівня Ang2 у сироватці крові, що порушує функцію ендотелію та сприяє порушенням регуляції артеріального тиску, таким чином збільшуючи ризик геморагічного інсульту [72]. Що стосується пацієнтів з артеріальною гіпертензією, експресія ACE2 в них і без того низька; коли SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ACE2, здатність останнього знижувати артеріальний тиск одночасно зменшується, тому інфекція SARS-CoV-2, швидше за все, спричиняє мозковий крововилив у таких пацієнтів [38, 70]. Слід припустити, що у пацієнтів з COVID-19 цитокіновий шторм та підвищений артеріальний тиск можуть збільшити ризик геморагічного інсульту. Однак складно встановити, чи пов'язаний безпосередньо геморагічний інсульт із зараженням COVID-19 [71].

Беручи до уваги ризик ішемічного інсульту у пацієнтів з COVID-19 як без судинних факторів ризику, так і з ними, слід пам'ятати про необхідність застосування

антитромбоцитарних препаратів з метою профілактики первинних та повторних подій. Але чинниками патогенезу ішемічного інсульту у пацієнтів з COVID-19 є не тільки традиційні фактори ризику тромбозу та тромбоемболії, але й цитокіновий шторм, тобто запалення. Основною мішенню при інфекції SARS-CoV-2 є ендотелій судин. Логічно припустити, що найбільш доцільним вибором може стати антитромбоцитарний препарат з протизапальними та ендотеліопротективними властивостями, а саме трифлузал.

На українському фармринку представлений оригінальний препарат трифлузалу — Дісгрін, виробництва J. Ugiach у Compañia, S.A., Іспанія, ефективність якого порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та більш сприятливий профіль безпеки були доведені в низці клінічних досліджень [9].

Окрім антитромбоцитарного, у трифлузалу були виявлені плейотропні ефекти. На відміну від АСК він потенціює дію NO (ендотеліальний фактор), підвищує чутливість тканин до NO та захищає ендотелій. Досягнення даного ефекту забезпечується завдяки тому, що трифлузал, згідно з його механізмом дії, підвищує синтез простагліцину ендотелієм і при цьому має додаткову здатність (шляхом підвищення рівня цГМФ) збільшувати синтез ендотелієм NO, а також збільшувати експресію ендотеліальної NO-синтетази на 57 % ($p = 0,05$) [16].

Трифлузал також забезпечує декілька механізмів, спрямованих на гальмування судинного запалення (антицитокіновий ефект). Встановлено, що трифлузал, на відміну від аспірину, перешкоджає виділенню медіаторів запалення, таких як інтерлейкін-1, -6, TNF- α . Трифлузал вірогідно знижує рівень С-реактивного протеїну (маркера запалення) [27, 35]. Ендотеліопротективний ефект і зменшення активності внутрішньосудинної агрегації сприяли поліпшенню реологічних властивостей крові — зниженню в'язкості крові в судинах різного діаметра, відновленню стабільності гемоваскулярного гомеостазу та зменшенню агрегаційної активності еритроцитів. Останнє є важливим показником збільшення перфузії на рівні мікросудин (що підтверджується вірогідним збільшенням об'ємної швидкості кровотоку) і поліпшення кисневого забезпечення тканин [56, 57].

Трифлузал та його метаболіт 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойна кислота (ГТБ) значно зменшував зону інфаркту, спричиненого оклюзією середньої мозкової артерії, покращував рухову активність та сприяв зменшенню неврологічного дефіциту. Швидше за все, це пов'язано з протизапальною дією ГТБ унаслідок пригнічення активації мікроглії й експресії прозапальних цитокінів у ділянці ішемії. Крім того, ГТБ має нейроцитопротекторні властивості, оскільки зменшує пошкоджувальну дію нейромедіаторів (ексайтотоксичність) і Zn^{2+} [60].

Доцільність антитромботичної терапії у пацієнтів із COVID-19 не викликає сумнівів, але слід наголосити, що оскільки ризик як артеріальних, так і венозних тромбозів високий, є сенс у призначенні антикоагулянтів та антитромбоцитарних препаратів.

У цьому випадку цінними властивостями антитромбоцитарного препарату Дісгрін є низький ризик геморагічних ускладнень взагалі та у поєднанні з антикоагулянтами — у випадку підвищеного ризику ішемічного інсульту (в анамнезі ішемічний інсульт) у пацієнта з інфекцією SARS-CoV-2.

За результатами метааналізів доведено переваги Дісгрину порівнянно з АСК щодо співвідношення користь/ризик геморагічних ускладнень. Згідно з даними кокрівського огляду, прийом зазначеного препарату асоційований із нижчим ризиком геморагічних подій і значною перевагою над АСК щодо розвитку небажаних геморагічних ускладнень. У групі трифлузалу відзначали суттєво нижчу частоту кровотеч порівняно з АСК — як малих (BP 1,60; 95% ДІ 1,31–1,95), так і великих (BP 2,34; 95% ДІ 1,58–3,46), а також негеморагічних гастроінтестинальних побічних ефектів (BP 0,84; 95% ДІ 0,75–0,95).

У 2019 р. були опубліковані результати багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження IV фази ASTERIAS, у якому порівнювали ефективність і безпеку трифлузалу та АСК як засобів вторинної профілактики атеротромботичних подій у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця або некардіоемболічним інсультом в анамнезі [28]. Учасників випадковим чином розподілили на дві групи: пацієнти однієї групи отримували трифлузал у дозі 300 мг двічі на добу або 600 мг/добу, іншої — АСК у дозі 100 мг/добу протягом 12 місяців. Щодо настання подій первинної кінцевої точки: різниця між частотою атеротромботичних подій у двох групах становила 1,3 %, хоча слід зазначити, що терапія трифлузалом сприяла суттєвішому зниженню частоти інфаркту міокарда.

Щодо кінцевих точок стосовно безпеки, у пацієнтів, які отримували трифлузал, ризик розвитку кровотеч, зокрема тяжких, які потребували б діагностичних досліджень, госпіталізації або спеціального лікування (кровотечі 2-го типу за критеріями BARC), був на 50 % нижчим, ніж у групі АСК.

Здатність трифлузалу, що призначений у комбінації з антикоагулянтом, додатково знижувати ризик тромбоемболічних подій у хворих із фібриляцією передсердь (ФП), була вивчена у великому рандомізованому проспективному багатоцентровому клінічному дослідженні NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation) [53]. Метою дослідження було порівняння ефективності та переносимості комбінації трифлузалу і перорального антикоагулянта зі стандартною пероральною антикоагулянтною терапією у пацієнтів із хронічною або документованою пароксизмальною ФП ($n = 1209$, вік пацієнтів > 60 років). Залежно від рівня ризику розвитку тромбоемболічних подій пацієнти були розділені на дві групи — високого (пацієнти з неклапанною ФП і з історією тромбоемболізму і пацієнти з мітральним стенозом) і проміжного ризику. Пацієнти з групи проміжного ризику були рандомізовані на одну з трьох лікувальних стратегій: 1) пероральна антикоагулянтна терапія (цільове МНВ 2,0–3,0);

2) терапія трифлузалом у дозі 600 мг/добу; 3) комбінована терапія трифлузалом і пероральним антикоагулянтом (цільове МНВ 1,25–2,0). У пацієнтів високого ризику застосовувалися тільки перша і третя стратегії лікування: монотерапія пероральним антикоагулянтом (МНВ 2,0–3,0) і комбінована антитромботична терапія (МНВ 1,4–2,4). Середня тривалість терапії — 2,76 року. Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінація судинної смерті, транзиторної ішемічної атаки (ТІА), нефатального інсульту та системної тромбоемболії. Вторинними кінцевими точками стали великі кровотечі (що вимагають госпіталізації, гемотрансфузії або оперативного лікування), гострий інфаркт міокарда, несудинна смерть і нетяжкі кровотечі. Після закінчення дослідження частота досягнення первинної кінцевої точки була нижчою на фоні прийому комбінованої терапії порівняно з монотерапією пероральним антикоагулянтом у групі як проміжного (0,92 vs 2,7 %, ВР 0,33; 95% ДІ 0,12–0,91; $p = 0,02$), так і високого ризику (2,44 vs 4,7%, ВР 0,51; 95% ДІ 0,27–0,96; $p = 0,03$). У групі проміжного ризику кількість первинних результатів була нижчою при комбінованому лікуванні, ніж при антиагрегантній монотерапії трифлузалом (ВР 0,24; $p = 0,01$).

До інших переваг комбінованої терапії відносилися: менше число тромбоемболічних інсультів або ТІА порівняно з антиагрегантним лікуванням (ВР 0,21; 95% ДІ 0,06–0,74; $p = 0,01$), менша частота судинної смерті порівняно з антикоагулянтною монотерапією (0,37 vs 1,98 на 100 осіб на рік відповідно, $p = 0,01$); відносне зниження загальної частоти небажаних результатів на 61 %, у тому числі поєднання первинної кінцевої точки і великих кровотеч, порівняно з антиагрегантною (ВР 0,39; 95% ДІ 0,17–0,87; $p = 0,02$) або антикоагулянтною терапією (ВР 0,38; 95% ДІ 0,17–0,87; $p = 0,02$). Частота великих кровотеч була нижчою в групі комбінованого лікування, однак різниця не досягла статистичної значущості. При комбінованому лікуванні середній рівень МНВ в обох групах був нижчим, ніж при антикоагулянтній терапії (1,93 vs 2,47 відповідно, $p < 0,001$), що значно знижує ризик судинних подій, не підвищуючи ризику розвитку геморагічних ускладнень. Досліджені раніше комбінації антикоагулянтів і антиагрегантів (варфарину та аспірину) подібних характеристик не мали. Важливість випробування NASPEAF була підкреслена керівництвом NICE (2006) з ведення ФП, у якому результатам випробування NASPEAF був наданий рівень доказів 1+.

Отже, у вторинній профілактиці судинних порушень ішемічного характеру трифлузал не поступається АСК, але значно рідше спричиняє кровотечі, навіть у разі супутнього застосування антикоагулянтної терапії, має значну перевагу в протизапальному та ендотеліопротекторному ефекті, що гарантує високу якість і безпеку застосування, особливо в пацієнтів із коморбідністю та в умовах пандемії SARS-CoV-2.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Ameriso S.F., Wong V.L., Quismorio F.P. Jr, Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke*. 1991. 22. 1004. doi: 10.1161/01.STR.22.8.1004.
2. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020. 413. 116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
3. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11. 995–8. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
4. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020. 26. 499–501. doi: 10.1111/cns.13372.
5. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.F., Goh Y.Y. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. 91. 889–91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
6. Bogdanov V.Y., Balasubramanian V., Hathcock J., Vele O., Lieb M., Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat. Med.* 2003. 9. 458–462.
7. Broze G.J. Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb. Haemost.* 1995. 74. 90–93.
8. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020. 130. 2620–9. doi: 10.1172/JCI137244.
9. Cochrane Database of Systematic Reviews Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 20 July 2005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004296.pub2>.
10. Das G., Mukherjee N., Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11. 1206–9. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00201.
11. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P., Bourgouin A., Lajoie L., Dubé M. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019. 12. 14. doi: 10.3390/v12010014.
12. Eguchi S., Kawai T., Scalia R., Rizzo V. Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension*. 2018. 71. 804–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266.
13. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020. 19. 767–83.
14. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020. 190. 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
15. Furumoto T., Fujii S., Saito N., Mikami T., Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Jpn. Heart J.* 2002. 43. 117–125.
16. Garcia-Rafanell J., Ramis J., Gomez L. et al. Effect of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclic AMP levels in rat platelets. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1986. 284. 155–65.
17. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020. 126. 1456–74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

18. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 889-90. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
19. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020. 7. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
20. Grau A.J., Urbanek C., Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2010. 6. 681-94. doi: 10.1038/nr-neurol.2010.163.
21. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1708-720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
22. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116. 1666-87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
23. Hankey G.J. Stroke. *Lancet.* 2017. 389. 641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
24. Hirano T., Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020. 52. 731-3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
25. Hurlimann D., Enseleit F., Ruschitzka F. Rheumatoid Arthritis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Herz.* 2004. 29. 760-768.
26. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020. 41. 1821-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
27. José Alvarez-Sabín, Anna Penalba, Manolo Quintana, Jerzy Krupinski, Lidia García-Bonilla, Joan Montaner. Triflusal and aspirin have different effects on inflammatory biomarkers measured in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009. 28(4). 371-7. doi: 10.1159/000230711. Epub 2009 Jul 30.
28. Kallirroi I. Kalantzi, Ioannis V. Ntalias, Vasileios G. Chantzichristos, Maria E. Tsoumani, Dimitrios Adamopoulos, Christos Asimakopoulos, Adamantios Bourdakis. Comparison of Triflusal with Aspirin in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events; A Randomised Clinical Trial. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019. 17(6). 635-643.
29. Kansagra A.P., Goyal M.S., Hamilton S., Albers G.W. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383. 400-01.
30. Kim I., Oh J.L., Ryu Y.S., So J.N., Sessa W.C., Walsh K., Koh G.Y. Angiopoietin-1 negatively regulates expression and activity of tissue factor in endothelial cells. *FASEB J.* 2002. 16. 126-128.
31. Kirchhofer D., Tschopp T.B., Hadvary P., Baumgartner H.R. Endothelial cells stimulated with tumor necrosis factor- α express varying amounts of tissue factor resulting in inhomogenous fibrin deposition in a native blood flow system. Effects of thrombin inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1994 May. 93(5). 2073-2083.
32. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020. 191. 145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
33. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 2020. 191. 148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
34. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005. 11. 875-9. doi: 10.1038/nm1267.
35. Laia Acarin, Berta González and Bernardo Castellano. Decrease of Proinflammatory Molecules Correlates With Neuroprotective Effect of the Fluorinated Salicylate Triflusal After Postnatal Excitotoxic Damage. *Stroke.* 1 October 2002. 33(10). 2499-2505.
36. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020. 277. 2251-61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
37. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc. Neurol.* 2020. 5. 279-84. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
38. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2). pandemic 2019-2020. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. 91. 669-70. doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
39. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020. 191. 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
40. Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation.* 2020. 142. 1609-1611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
41. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. 77. 1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
42. Marchetti M., Vignoli A., Bani M.R., Balducci D., Barbui T., Falanga A. All-trans retinoic acid modulates microvascular endothelial cell hemostatic properties. *Haematologica.* 2003. 88. 895-905.
43. Menni C., Valdes A., Freydis M.B., Ganesh S., El-Sayed Moustafa J., Visconti A. et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.05.20048421.
44. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20. 355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
45. Montalvan V., Toledo J.D., Nugent K. Mechanisms of stroke in coronavirus disease 2019. *J. Stroke.* 2020. 22. 282-3. doi: 10.5853/jos.2020.01802.
46. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J. et al. A first case of meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
47. Muhlfelder T.W., Teodorescu V., Rand J., Rosman A., Niemetz J. Human atheromatous plaque extracts induce tissue factor activity (TFa) in monocytes and also express constitutive TFa. *Thromb. Haemost.* 1999. 81. 146-150.
48. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood.* 1988. 71. 1-8.

49. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E., Preston R.J.S., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020. 7. e553-e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
50. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
51. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednický J. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020. 92. 699-702. doi: 10.1002/jmv.25915.
52. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020. 130. 2202-5. doi: 10.1172/JCI1137647.
53. Pérez-Gómez F., Salvador A., Zumalde J., Iriarte J.A., Berjón J., Alegría E., Almería C., Bover R., Herrera D., Fernández C. Cochrane Central Register of Controlled Trials. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial European heart journal. 2006. 27(8). 960-967.
54. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020. 292. 119-20. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
55. Salom R.N., Maguire J.A., Hancock W.W. Endothelial activation and cytokine expression in human acute cardiac allograft rejection. *Pathology.* 1998. 30. 24-29.
56. Sanchez de Miguel L., Rico L., Jimenez A. et al. Effect of oral triflusal treatment on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in neutrophils from healthy donors [abstract no.P10/10172]. *Eur. J. Heart Fail.* 2000 Jun. 2(2) 43.
57. Sanghoon Shin, Kwang-Joon Kim, In-Jeong Cho, Geu-Ru Hong, Yangsoo Jang, Namsik Chung, Young Min Rah, Hyuk-Jae Chang Yonsei. Effect of Triflusal on Primary Vascular Dysregulation Compared with Aspirin: A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial *Med. J.* 2015 Sep. 56(5). 1227-1234.
58. Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T., Canta G., Steckelings U.M., Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019. 316. 958-70. doi: 10.1152/ajpheart.00723.2018.
59. Schecter A.D., Spirn B., Rossikhina M., Giesen P.L., Bogdanov V., Fallon J.T., Fisher E.A., Schnapp L.M., Nemerson Y., Taubman M.B. Release of active tissue factor by human arterial smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2000. 87. 126-132.
60. Seung-Woo Kim, Kyu-Jin Choi, Ju-Young Park, Sung-Hwa Yoon, Ja-Kyeong Lee. Neuroprotective effect of triflusal and its main metabolite, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (HTB), in the postischemic brain. *Neurosci Lett.* 2017 Mar 16. 643. 59-64. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.018. Epub 2017 Feb 9.
61. Siegler J.E., Heslin M.E., Thau L., Smith A., Jovin T.G. Falling stroke rates during COVID-19 pandemic at a Comprehensive Stroke Center: cover title: falling stroke rates during COVID-19. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020. 29. 104953.
62. Simes J., Robledo K.P., White H.D., Espinoza D., Stewart R.A., Sullivan D.R. et al. D-Dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease: LIPID study. *Circulation.* 2018. 138. 712-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901.
63. Szotowski B., Antoniuk S., Poller W., Schultheiss H., Rauch U. Procoagulant Soluble Tissue Factor Is Released From Endothelial Cells in Response to Inflammatory Cytokines. *Circulation Research.* 2005. 96. 1233-1239.
64. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. 18. 844-7. doi: 10.1111/jth.14768.
65. Tentolouris C., Tousoulis D., Antoniadou C., Bosinakou E., Kotsopoulou M., Trikas A., Toutouzas P., Stefanadis C. Endothelial function and proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2004. 94. 301-305.
66. Van Den Hengel L.G., Versteeg H.H. Tissue factor signaling: a multi-faceted function in biological processes. *Front. Biosci.* 2011. 3. 240. doi: 10.2741/240.
67. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. 395. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
68. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020. 12. 6049-57. doi: 10.18632/aging.103000.
69. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 323. 1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
70. Wang H.Y., Li X.L., Yan Z.R., Sun X.P., Han J., Zhang B.W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020. 13. 1756286420917830. doi: 10.1177/1756286420917830.
71. Wang Z., Yang Y., Liang X., Gao B., Liu M., Li W., Chen Z., Wang Z. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front. Neurol.* 2020. 11. 571996. doi: 10.3389/fneur.2020.571996.
72. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020. 87. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
73. Xia H., Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J. Neurochem.* 2008. 107. 1482-94. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x.
74. Xu J., Zhong S., Liu J., Li L., Li Y., Wu X. et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41. 1089-96. doi: 10.1086/444461.
75. Yao Z., Zheng Z., Wu K., Junhua Z. Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Aging.* 2020. 12. 7639-51. doi: 10.18632/aging.103101.
76. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020. 579. 270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
77. Zotowski B., Antoniuk S., Poller W., Schultheiss H.P., Rauch U. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ. Res.* 2005. 96. 1233-9. doi: 10.1161/01.RES.0000171805.24799.f.

Отримано/Received 20.11.2020

Рецензовано/Revised 25.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.11.2020 ■

Трецинская М.А., Кононов О.Е., Бельская И.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, г. Киев, Украина

Патогенетически обоснованная профилактика цереброваскулярных заболеваний у больных с коронавирусной инфекцией

Резюме. В статье освещены основные патогенетические механизмы развития тромбозов, как артериальных, так и венозных, у пациентов с COVID-19. Осложнения, которые развиваются у таких пациентов, имеют крайне важное значение в случаях наличия сосудистых факторов риска, что значительно повышает риски развития таких сосудистых событий, как острый ишемический инсульт. Механизм тромбофилии у больного COVID-19 включает прямую активацию факторов свертывания крови, поэтому антитромбоцитарные препара-

ты не в состоянии предотвратить развитие тромбозов, тогда как сосудистые факторы риска и выраженная воспалительная реакция вызывают развитие сосудистых событий. Актуальной является оптимизация антитромботической терапии у пациентов с COVID-19 с сосудистыми факторами риска. Трифлузал — антитромбоцитарный препарат, имеющий наилучшие характеристики для таких пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; острый инсульт; Дисгрэн

M.A. Treshchinskaia, O.Ye. Kononov, I.V. Belskaia

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Pathogenetically substantiated prevention of cerebrovascular disorders in patients with coronavirus disease

Abstract. The paper deals with the basic pathogenic mechanisms of thrombosis development both arterial and venous in patients with COVID-19. These patients developed critical complications in cases of vascular risk factors that significantly enhances the risk of occurrence of such vascular events as acute ischemic stroke. The thrombophilia mechanism in a patient with COVID-19 disease turns on the direct activation of coagulation, so antiplatelet drugs cannot prevent the

development of thrombosis while the vascular risk factors and prominent inflammatory reaction cause vascular events. The optimization of antiplatelet therapy in patients with COVID-19 disease with vascular risk factors is relevant. Triflusal is an antiplatelet drug with the best characteristics for the treatment of these patients.

Keywords: coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; acute stroke; Disgren



EUROPEAN STROKE
ORGANISATION

RECOMMENDED (Class I, Level A)¹

Дісгрєн

Трифлузал



❖ ПЕРЕВОРОТ У ЗАСТОСУВАННІ АНТИАГРЕГАНТІВ В НЕВРОЛОГІЇ

❖ МУЛЬТИМОДАЛЬНА ДІЯ:

НАДІЙНА ПРОФІЛАКТИКА ПОВТОРНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ПОДІЇ²

ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ ІСНУЮЧОЇ ІШЕМІЇ³

ДОСТОВІРНЕ ЗМЕНШЕННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ⁴

ЗМЕНШЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ⁵

❖ НИЖЧЕ РИЗИК ГЕМОРАГІЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ⁶



Grupo Uriach

1. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008; 25: 457-507.

2. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Santamarina E, Maisterra O. Triflusal and Aspirin in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Stroke: A Very Long-Term Follow-up. Cerebrovascular Dis. 2014; 37:181-187.

3. Neurosci Lett. 2017 Mar 16;643:59-64. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.018. Epub 2017 Feb 9. Neuroprotective effect of triflusal and its main metabolite, 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (HTB), in the postischemic brain.

4. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled-trial of Triflusal in Mild Cognitive Impairment. The TRIMO Study. Teresa Gómez-Isla, MD, Rafael Blesa, MD, Merce Boada, MD, Jordi Clarimón, PhD. Alzheimer Dis Assoc Disord. Volume 22, Number 1, January-March 2008.

5. Cardiovascular Drug Reviews, Vol. 24, No. 1, 2006. Triflusal: An Antiplatelet Drug with a Neuroprotective Effect? José Antonio González-Correa and José Pedro De La Cruz. Department of Pharmacology and Therapeutics, School of Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain.

6. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD 004296.

РП № UA/9509/01/01

Склад діючої речовини: 1 капсула містить 300 мг трифлузалу. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за виключенням гепарину. Код АТХ B01A C18. Спосіб застосування та дози. Застосовувати дорослим пацієнтам внутрішньо. Рекомендована доза – 600 мг (2 капсули) на добу одноразово або розподілені на два прийоми, або 900 мг (3 капсули) на добу, розподілені на три прийоми. Препарат рекомендується застосовувати під час прийому їжі. Показання. Профілактика повторних судинних порушень ішемічного характеру, таких як: інфаркт міокарда; стабільна і нестабільна стенокардія; цереброваскулярні негеморагічні транзиторні або постійні порушення кровообігу. Профілактика оклюзії шунтів після операції аортокоронарного шунтування. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини або до інших саліцилатів. Активна печінкова виразка в анамнезі та її ускладнення. Гостра кровотеча.

Гамалате® В₆

Допоможе відновити рівновагу

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

NEW!



РП № UA/11426/01/01

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

➤ В₆

➤ МГГ

➤ ГАМК

➤ ГАБОМ

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

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

ferrer

Novell R., Esteba-Castillo S., Rodriguez E.

Specialized Service in Mental Health and Intellectual Disability (SEMSDI), Parc Hospitalari Martí i Julià, Institut de Assistència Sanitària, Girona, Spain

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и проблемное поведение у молодых людей с пограничными когнитивными нарушениями/легкими нарушениями интеллектуального развития от пограничной до легкой степени: эффективность и безопасность ГАМКергического препарата (Гамалате В₆)

Резюме. Актуальность. Мы оценивали применение препарата Гамалате В₆ (GB₆) у пациентов с пограничными когнитивными нарушениями (BIF) или легкими нарушениями интеллектуального развития (IDD). **Материалы и методы.** Проведено проспективное пилотное обзорное исследование фазы IV с участием 30 пациентов, прошедших нейропсихологическое обследование во время лечения GB₆ в течение 12 недель. **Результаты.** По сравнению с исходным уровнем ответы были положительными, со значительным улучшением показателей гиперактивности (51,7%), раздражительности (35,5%) и логореи (50%), а также отсутствием седативного эффекта. Общее клиническое впечатление — показатели шкалы тяжести заболевания значительно улучшились или очень значительно улучшились в 73% случаев. Показатель времени реакции был лучше, с меньшим количеством ошибок, что указывает на улучшение процессов концентрации внимания. Статистически значимый результат был получен для количества действий, используемых для решения задачи, и для общего количества правильно решенных задач. **Выводы.** В этом пилотном исследовании GB₆ был эффективен и хорошо переносился в случаях синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и проблемного поведения у молодых людей с BIF/IDD от пограничной до легкой степени.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью; вызывающее поведение; молодые люди; ГАМКергическая система; Гамалате В₆

Введение

Вызывающее поведение — это неспецифическое выражение нейробиологических, психологических и социально-экологических факторов, которое может проявляться как агрессия, неподчинение и гиперактивность. Такое поведение также является основной причиной консультаций у психолога и психофармакологического лечения лиц с нарушениями интеллектуального развития (IDD). Независимо от когнитивного уровня 30–40% лиц с нарушениями интеллектуального развития демонстрируют вызывающее поведение [1–4]. Хотя фармакологическое лечение не следует рассматривать как первый и единственный подход к лицам с нарушениями интеллектуального развития и вызывающим поведением, препараты, которые воз-

действуют на центральную нервную систему (ЦНС), такие как нейролептики, считаются эффективным способом контролировать вызывающее поведение в этой популяции [5, 6]; краткосрочная и долгосрочная эффективность антипсихотических препаратов при проблемном поведении остается предметом обсуждения [7–10]. Более того, многие нейролептики имеют краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты [8–16] и поэтому противопоказаны в определенных случаях; в основном это относится к уязвимым группам населения.

Вызывающее поведение характерно для различных нарушений нервного развития, таких как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство аутистического спектра

(РАС) и пограничные интеллектуальные нарушения (BIF)/IDD.

СДВГ — распространенное детское поведенческое расстройство. Симптомы начинают проявляться в раннем детстве и продолжаются в зрелом возрасте. Систематические обзоры демонстрируют, что распространенность подобных расстройств среди взрослых составляет от 2 до 7 %, в среднем около 5 %. По крайней мере 5 % детей имеют значительные трудности в виде гиперактивности, невнимательности и импульсивности, которые почти соответствуют полным диагностическим критериям СДВГ [17, 18]. Симптомы СДВГ у взрослых могут быть не такими четкими, как у детей.

У взрослых гиперактивность может уменьшаться, хотя борьба с импульсивностью, беспокойством и трудностями с вниманием может продолжаться и привести к таким проблемам, как нестабильные отношения, плохая работа или плохая школьная успеваемость и низкая самооценка [19]. Лечение СДВГ включает производные амфетамина, такие как метилфенидат, которые все чаще назначают детям и взрослым во всем мире. Тем не менее стоит отметить, что 70 % пролеченных случаев не соответствуют диагностическим критериям СДВГ [20, 21]. Кроме того, потребление анксиолитиков и снотворных в Европе увеличивается [22, 23], и примерно у 13 % пациентов с интеллектуальными нарушениями наблюдается воздействие побочных эффектов бензодиазепина на поведение. Четыре наиболее часто встречающихся поведенческих побочных эффекта — это агрессия, раздражительность, гиперактивность и возбуждение [24].

Интерес к донаторам гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) для лечения поведенческих и когнитивных расстройств у людей с нарушениями интеллектуального развития и пограничными интеллектуальными нарушениями происходит из их предполагаемой роли при психиатрических и неврологических расстройствах, таких как тревожность, стресс [25–28], посттравматическое стрессовое расстройство [29, 30], депрессия [31, 32], СДВГ [33, 34], аутизм [35], эпилепсия [36–40], бессонница [41–43] и двигательные расстройства, такие как синдром Туретта [44], болезнь Паркинсона [45] и поздняя дискинезия [46].

ГАМК играет функциональную (активную) роль в установлении и совершенствовании нейронных цепей на ранних этапах постнатального развития и в молекулярных механизмах, которые регулируют баланс возбуждения/торможения. Дисфункция ГАМКергической передачи сигналов на ранней стадии развития приводит к серьезному дисбалансу возбуждающего/тормозящего звена в нейронных цепях, который может объяснять некоторые поведенческие нарушения, наблюдаемые при нарушениях развития нервной системы [47].

Тревожное расстройство, ключевое поведение при РАС, вероятно, связано с изменением баланса воз-

буждения и торможения. При РАС предполагается синаптическая гиперактивация с низкой ГАМКергической активностью и гиперсвязью миндалевидного тела с выраженной активностью норадреналина и глутамата [48]. На сегодняшний день доказательства были по большей части косвенными, хотя новое исследование связывает симптомы аутизма со сниженной активностью ГАМК. Авторы использовали магнитно-резонансную спектроскопию для измерения уровня ГАМК у 17 подростков и молодых людей с аутизмом и 20 контрольных участников соответствующего возраста. Исследователи полагают, что полученные ими результаты указывают на потенциальное лечение аутизма с помощью лекарственных средств, повышающих концентрацию ГАМК [49].

Последние данные свидетельствуют о том, что существует дефицит коркового торможения посредством ГАМКергической системы и что у пациентов со СДВГ средние концентрации ГАМК значительно ниже, чем у участников контрольной группы. Тормозная функция коры головного мозга через ГАМКергическую передачу может иметь решающее значение для фильтрации сенсорной информации и выбора соответствующих поведенческих реакций.

Повышенная передача ГАМК в префронтальных областях может быть нейронной базой, лежащей в основе повышения социальной компетентности [50].

Эффективным вмешательством для многих гиперактивных детей, помимо метилфенидата и других психостимуляторов, является применение витамина B_6 (пиридоксин) и магния (Mg^{2+}) [51].

Магний действует главным образом путем ингибирования глутаматного N-метил-D-аспартатного канала, что связано с притоком кальция и, в свою очередь, с эксайтотоксической гибелью клеток и апоптозом [52]. Таким образом, хотя Mg^{2+} , как было показано, является неспецифическим ингибитором кальциевых каналов, он может действовать как ингибитор канала N-метил-D-аспартата [53]. Точно так же Mg^{2+} может влиять на передачу сигналов катехоламинов в головном мозге [54]. Интраэритроцитарное истощение Mg^{2+} наблюдалось у пациентов с СДВГ, а повышенная гиперактивность и снижение внимания в школе были связаны со снижением значений $E_{Gc-Mg^{2+}}$. Это наблюдение подтверждается тем фактом, что добавка $Mg-B_6$ вызвала повышение значений E_{Gc-Mag} и сопутствующее улучшение клинических симптомов [55].

Гамалате B_6 (GB_6) содержит: магния глутамата гидробромид (МГБ) 75 мг, ГАМК 75 мг, гамма-амино-β-гидроксимасляную кислоту (ГАБОМ) 37 мг и гидрохлорид пиридоксина (витамин B_6) 37 мг.

Гамалате B_6 играл важную роль в выздоровлении при расстройствах нервной системы, которые возникают при нервной гипервозбудимости или метаболическом дефиците, и оказался эффективным и безопасным [56].

Лечение с помощью GB_6 доказало свою эффективность при фибромиалгии, уменьшая боль и уста-

лость [57]. Оно также облегчает симптомы тревоги [58, 59] и головной боли напряжения, сопровождающейся тревогой или депрессией, вызывая эути믹ский эффект [60]. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность Гамалате В₆ в отношении умственных способностей детей с ограниченными интеллектуальными расстройствами и без таковых [61–67].

В предыдущем исследовании нарушений интеллектуального развития, от легких до умеренных, с участием детей авторы предположили, что Гамалате В₆ может быть эффективным и безопасным средством для лечения поведенческих расстройств, в основном гиперактивности и возбуждения. В конце 3-месячного периода лечения наблюдалось статистически значимое снижение среднего балла, полученного по всем подшкалам контрольного списка аберрантного поведения (ABC) [68].

Основная цель этого исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности 12-недельного лечения Гамалате В₆ относительно адаптивных навыков, поведенческих и когнитивных функций у молодых людей с BIF/IDD с PAC или без него, у которых были клинически диагностированы СДВГ и вызывающее поведение.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Было проведено одноцентровое проспективное пилотное обзорное исследование фазы IV с участием 30 пациентов с пограничными и легкими нарушениями интеллектуального развития и СДВГ, которые лечились Гамалате В₆ в течение 12 недель с применением утвержденной дозировки, указанной в инструкции по применению лекарственного средства, и прошли нейропсихологическое обследование.

Участники

В исследование включались пациенты в возрасте от 16 до 25 лет с диагнозом «пограничные интеллектуальные нарушения» или с нарушениями интеллектуального развития и СДВГ, в соответствии с критериями DSM-5 (диагностико-статистическое руководство по психическим расстройствам-5). Они также должны были демонстрировать вызывающее поведение. Диагноз PAC был диагностирован на основании теста диагностического наблюдения за аутизмом, полуструктурированной стандартизированной оценки социального взаимодействия, общения, игры и творческого использования материала, состоящего из четырех 30-минутных модулей, каждый из которых предназначен для использования разными людьми в соответствии с их уровнем экспрессивной речи [69]. Пациенты также должны были иметь родственника или опекуна, который бы являлся их законным представителем и подписывал бы информированное согласие, если они сами не могли этого сделать.

Критерии исключения были следующие: умеренное или тяжелое нарушение интеллектуального развития,

предыдущие аномалии ЦНС, не связанные с IDD (например, травма головы, нарушение мозгового кровообращения, опухоль головного мозга, рассеянный склероз), злоупотребление психоактивными веществами, наличие связанных нелеченых заболеваний (гипотиреоз, дефицит витамина В₁₂, сахарный диабет), когнитивный дефицит, серьезные сенсорные нарушения, препятствующие адекватному оцениванию, отсутствие информированного согласия и известная аллергия на компоненты GB₆.

Это исследование было проведено в соответствии с Международными этическими руководящими принципами для эпидемиологических исследований (CIOMS, Женева, 2009 г.) [70], Хельсинкской декларацией (АММ, Сеул, октябрь 2008 г.) [71] и законом 14/2007 о биомедицинских исследованиях, опубликованном в государственном официальном информационном бюллетене Испании [72]. Было получено утверждение институционального наблюдательного совета от Parc Hospitalàri Martí i Julià (Жирона, Испания) 20 декабря 2016 г., и было получено письменное информированное согласие от участников или их родственников/опекунов.

Методы и клинические оценки

Каждый участник прошел комплексную поведенческую и нейропсихологическую оценку в начале и во время лечения. Критерии оценки первичной конечной точки включали контрольный список поведения, отклоняющегося от нормы [73], который использовался для оценки эмоциональных и поведенческих симптомов по подшкале гиперактивности (например, чрезмерная активность, импульсивность, неспособность сохранять спокойствие, непослушание, участник не обращает внимания, легко отвлекается), раздражительность (например, агрессия по отношению к другим, умышленное самоповреждение, приступы гнева), а также другие субшкалы ABC, такие как стереотипия, логорей и летаргия. Также использовалась шкала CGI-S74. Клинически значимые поведенческие проблемы обозначались как оценка ≥ 13 по субшкалам гиперактивности/раздражительности шкалы ABC и определялись клиницистом по шкале тяжести заболевания (CGI-S) со средней или более высокой оценкой. Положительный ответ на лечение определялся как улучшение на $\geq 25\%$ по подшкале гиперактивности/раздражительности и как значительно улучшившийся или очень значительно улучшившийся результат по шкале CGI-S. Мы также использовали систему оценки адаптивного поведения, 2-е издание (ABAS II) [75], представляющую собой шкалу оценки поведения, которую обычно заполняет лицо, осуществляющее уход, для изучения 10 адаптивных навыков и 3 концептуальных областей (самообслуживание, саморегулирование и социальное взаимодействие). Ее цель — дать полную оценку функциональных способностей человека, чтобы определить, может ли он действовать в повседневной жизни без поддержки других людей.

Тест, используемый для оценки поведенческих, адаптивных и когнитивных навыков:

- общий интеллект:
 - краткий тест на интеллект Кауфмана II;
- поведение:
 - контрольный список поведения, отклоняющегося от нормы;
 - система оценки адаптивного поведения, 2-е издание;
 - глобальное клиническое впечатление (серьезность);
- внимание/способности:
 - непрерывный тест производительности Conners Kiddie, 2-е издание;
 - тест на цветовую последовательность;
 - тест на прямую цифровую последовательность;
- психомоторная скорость и ловкость движения рук:
 - исполнительные функции — тест коммутационной панели Пердью (Purdue Pegboard Test);
 - тест «Башня Лондона»;
 - родительская оценка исполнительных навыков;
- диагностика аутизма:
 - график диагностики аутизма.

Специфическое нейропсихологическое тестирование*Интеллектуальный коэффициент*

Мы применили краткий тест на интеллект Кауфмана, 2-е издание (КВИТ-2) [76], используя только субтест «Матрица» в качестве невербального субтеста. Этот тест широко используется для исследования людей с нарушениями интеллектуального развития, поскольку он дает стандартный базовый балл 40. Тест применялся только один раз.

Внимание

Непрерывный тест производительности Conners Kiddie, 2-е издание (К-СРТ 2) [77] включает измерения невнимательности, импульсивности, устойчивого внимания и бдительности. Пациента просят прореагировать на мишени (все объекты, кроме футбольного мяча) и воздерживаться от реакции на не мишени (футбольный мяч), которые появляются на экране компьютера. Тест на цветовую последовательность — Color Trail (СТТ1 и СТТ2) [78] использовался для оценки устойчивого внимания, а также скорости обработки, совместного внимания и умственной гибкости.

Мы также применили оценку памяти относительно диапазона цифр — Memory for Digit Span (тест на прямую цифровую последовательность — Digits Forward), компонент шкалы интеллекта Векслера для взрослых (Wechsler Intelligence for Adults — WAIS IV) [79] для изучения устойчивого внимания и краткосрочной слуховой информации.

Память

Память оценивалась с использованием версии повторяемой серии тестов по оценке нейропсихологического состояния (RBANS) [80], адаптированной для лиц с IDD.

Есть четыре различных варианта работы с памятью, чтобы избежать возможного эффекта обучения. Этот тест оценивает различные домены когнитивных функций. Мы оценили обучение, свободное запоминание и вербальное распознавание. Участникам был зачитан список из 10 слов, и их попросили повторить столько слов, сколько они могли вспомнить. Тот же список повторялся в четырех исследованиях. Через 20 минут они должны были вспомнить информацию, а затем — процесс распознавания.

Психомоторная скорость и тест на мелкую моторику

Авторы оценивали эти элементы с помощью теста коммутационной панели Пердью (Purdue Pegboard) [81], который измеряет два элемента мелкой моторики рук. Он используется для определения латеральности повреждения головного мозга, выявления пациентов с трудностями в обучении и измерения успеваемости пациентов с неврологическими трудностями в обучении.

Исполнительные процессы

Была использована версия теста «Башня Лондона» (TOLDXtm; Дрексельский университет, 2-е издание) для лиц с IDD [82, 83]. Последовательность планирования начинается с постановки задачи, мысленной репетиции, применения выбранной стратегии и, наконец, оценки того, действительно ли цель достигнута [84]. Также было проведено поведенческое анкетирование по оценке управляющих функций (BRIEF) [85]. В этом случае мы работали с родительской формой, которая называется BRIEF-Parents (BRIEF-P). Данное интервью оценивает восемь доменов исполнительной функции: подавление, переключение, эмоциональный контроль, инициативность, рабочая память, планирование/подготовка, организация материалов и мониторинг.

Рейтинги эффективности собирались ежемесячно двумя неангажированными экспертами: психиатром, специализирующимся на IDD (нарушения интеллектуального развития), который контролировал эффективность и измерял побочные эффекты, и обученным нейропсихологом, который оценивал когнитивные функции и адаптивные навыки (табл. 1). Пациентов осматривали ежемесячно в течение 12 недель исследования. Во время первого посещения психиатр собирал историю болезни и социально-демографические данные каждого участника, а нейропсихолог ввел когнитивный протокол (когнитивное исследование и анкетирование членов семьи). Пациенты получали Гамалате В₆ в дозе шести таблеток, покрытых оболочкой, в день, разделенных на три приема (МГБ 450 мг/день, ГАМК 450 мг/день, ГАБОМ 225 мг/день, витамин В₆ 225 мг/день).

Мониторинг безопасности

Регистрировались все побочные эффекты, а также их причинная связь, тяжесть и последствия. Также регистрировались побочные эффекты, не связанные с лечением.

Таблица 1. Демографические характеристики взрослых с нарушениями интеллектуального развития и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

Показатель	К-во	Медиана	IQR (межквартильный интервал)
Возраст (лет)	30	20,25	16,00–24,50
Мужчины	20	66,6 %	
Женщины	10	33,4 %	
Краткий тест на интеллект Кауфмана, 2-е издание	30	77,50	67,00–88,00
Диагноз аутизма	12	40 %	

Результаты

Средний возраст 30 включенных пациентов составил 20,25 года (16,00–24,50 года). Средний IQ составил 77 баллов с интервалом $76,0 \pm 2,3$ для легкой формы IDD и $88,0 \pm 1,8$ для BIF. Всего у 12 участников (40 %) наблюдалось РАС (табл. 2).

Первичная конечная точка

В конце периода лечения основная оценка, полученная по большинству подшкал шкалы ABC, значительно снизилась. Максимальное снижение было получено по подшкале оценки гиперактивности, которая снизилась с 14,5 (IQR 3,50–25,50) [L0] до 12,5 (IQR 3,50–25,50; $p > 0,01$) [L1] и с 7,5 балла до 7,00 (IQR 3,00–16,50; $p = 0,063$) [L2]. Раздражительность снизилась с 15,50 (IQR 4,00–25,25) [L0] до 13,50 (IQR 7,00–27,50; $p > 0,01$) [L1] и на 5,5 пункта — до 10,00 (IQR 4,50–26,50; $p < 0,05$) [L2], как и стереотипия — на 2 балла, с 4,50 (IQR 1,50–7,75) [L0] до 2,50 (IQR 0,75–6,25; $p < 0,025$) [L1]). Логорея снизилась с 4,50 (IQR 1,00–8,50) [L0] до 4,00 (IQR 0,75–9,00; $p > 0,01$) [L1] и на 2 пункта — до 2,00 (IQR 1,00–7,00; $p = 0,012$) [L2].

Ответ считался положительным, если оценка по подшкале гиперактивности/раздражительности улучшалась на ≥ 25 %.

Значительное улучшение наблюдалось в отношении гиперактивности (51,7 %), раздражительности (35,5 %) и логореи (50 %) без седативного эффекта (подшкала летаргии) (табл. 2). Показатель CGI-S значительно улучшился или очень значительно улучшился в 73 % случаев в конце периода исследования.

Общее улучшение глобального индекса адаптивного поведения наблюдалось в последний период лечения, особенно в отношении самопомощи, увеличившись на 2 пункта — с 89,00 (IQR 83,75–93,2) [L0] до 91,00 (IQR 81,50–96,25; $p = 0,076$) [L2]. Самообслуживание улучшилась на 4 пункта — с 71,00 (IQR 55,50–78,50) [L0] до 75,00 (IQR 55,50–78,50; $p = 0,033$) [L2], а социальные навыки увеличились на 3 балла — с 71,00 (IQR 65,50–81,50) [L0] до 74,00 (IQR 62,50–85,50; $p = 0,064$) [L2] (табл. 3).

Вторичная конечная точка

Внимание, импульсивность и концентрация

Основные результаты, полученные с помощью Conners K-CPT 2 после первого месяца лечения, были следующими: 1) улучшение различия между целями и нецелевыми объектами (выявляемость), которое снизилось на 13 пунктов — с 64,00 (IQR 46,00–76,00) [L0] до 51,00 (IQR 45,00–65,00; $p = 0,014$) [L1], что указывает на лучшую внимательность; 2) меньшее количество неверных ответов на нецелевые вопросы (ложноположительный сигнал), которое снизилось на 9 пунктов — с 52,00 (IQR 41,00–72,00) [L0] до 41 (IQR 38,00–57,00; $p = 0,021$) [L1], что указывает на снижение невнимательности или импульсивности; 3) менее выраженная персеверация (навязчивое повторение), которая снизилась на 2 балла — с 50,00 (IQR 48,00–78,00) [L0] до 48,00 (IQR 46,00–60,00; $p = 0,019$) [L1], что указывает на снижение импульсивности; 4) улучшенная согласованность скорости реакции (HRT SD), которая снизилась на 13 пунктов — с 63,00 (IQR 47,00–77,00) [L0] до 50,00 (IQR 43,00–75,00; $p = 0,036$) [L1], что свидетельствует об улучшении внимательности (табл. 4). Результаты Digit Span продемонстрировали улучшение эффективности устойчивого внимания, что указывает на улучшение навыков внимания, произошедшее в последующие месяцы. Наблюдалось улучшение при прохождении теста на цифровую последовательность Span (числа, которые пациент может повторить) с 3,00 (IQR 2,75–4,00) [L0] до 4,00 (IQR 3,00–5,00; $p = 0,012$) [L1] в течение первого месяца лечения и до 4,50 (IQR 3,75–5,25; $p = 0,035$) [L2] к концу лечения. Следовательно, эффективность также улучшилась с 4,00 (IQR 2,75–5,25) [L0] до 5,00 (IQR 3,00–7,00; $p = 0,008$) [L1] в течение первого месяца и до 5,25 (IQR 3,25–7,25; $p = 0,076$) [L2] к концу лечения (табл. 4). Результаты теста Color Trail показали уменьшение времени выполнения СТТ1 (измерение устойчивого внимания) — с 60,00 (IQR 35,25–86,75) [L0] до 48,00 (IQR 37,75–95,25; $p = 0,020$) [L2] и СТТ2 (измерение совместного внимания) — с 130,00 (IQR 80,50–150,00) [L0] до 101,50 (IQR 66,25–168,50; $p = 0,026$) [L2] после 2 месяцев лечения (табл. 4).

Память

В первый месяц лечения было отмечено улучшение общего количества пунктов списка вербального обучения из RBANS (улучшение с 20 слов до 25)

($p < 0,008$), а также количества отсроченных воспоминаний ($p = 0,044$). Важно отметить, что мы применяли разные версии RBANS при каждой оценке (табл. 5).

Психомоторная координация

Результаты показали улучшение психомоторной скорости и зрительно-моторной координации для недоминирующей руки между L0 и L1 ($p < 0,023$) (табл. 6), но не для других показателей.

Исполнительная функция

Статистически значимая разница наблюдалась для количества движений, используемых для решения проблемы, и для общего количества правильно решенных задач (TOLDX), особенно в течение первого месяца лечения. Эта тенденция не изменялась (с 6,00 [L0] до 7,00 [L1] ($p = 0,072$) и с 7,00 до 7,00 [L2] ($p = 0,043$)). Наиболее важными аспектами с нейропсихологической точки зрения были бы улучшения, связанные с процессами времени реакции, с более высокой скоростью выполнения (табл. 7). По мнению родителей пациентов, лечение не привело к улучшению регуляции поведения.

Переносимость и безопасность

Переносимость лечения была отличной у 28 пациентов (90 %), у которых не было отмечено значимых побочных эффектов. Два пациента (6,6 %) сообщили о легких желудочно-кишечных проблемах (тошнота и диарея). Пять пациентов сообщили о седации, которая проявлялась как спокойствие, без усталости, тяжести или изменения рефлексов, что было положительно воспринято пациентами. Ни в одном из случаев не было необходимости прекращать лечение.

Обсуждение

Социальная интеграция лиц с ограниченными возможностями продолжает улучшаться благодаря программам и инициативам, которые уменьшают зависимость и улучшают самочувствие. Однако когнитивные нарушения и вызывающее поведение снижают качество жизни пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Эти состояния характерны для различных расстройств нервного развития, таких как СДВГ, РАС и пограничные интеллектуальные нарушения/нарушения интеллектуального развития.

Таблица 2. Поведенческие изменения (контрольный список aberrантного поведения — ABC)

Оценки в тесте	L0		L1		L2		L0 versus L1		L1 versus L2	
	Медиана	IQR	Медиана	IQR	Медиана	IQR	p	Δ	p	Δ
Гиперактивность	14,50	3,50–25,50	12,50	4,75–23,50	7,00	3,00–16,50	$> 0,1$	=	0,063	↓
Выраженная вялость (заторможенность)	9,50	4,50–19,00	11,50	3,00–15,75	10,00	1,50–16,75	$> 0,1$	=	$> 0,1$	=
Стереотипия	4,50	1,50–7,75	2,50	2,00–9,25	2,50	0,75–6,25	$< 0,025$	↓	$> 0,1$	=
Раздражительность	15,50	4,00–25,25	13,50	7,00–27,50	10,00	4,50–26,50	$> 0,1$	=	0,049	↓
Логорея	4,50	1,00–8,50	4,00	0,75–9,00	2,00	1,00–7,00	$> 0,1$	=	0,012	↓

Примечания: L0 — исходная оценка; L1 — вторая оценка (4 недели); L2 — окончательная оценка (12 недель); знаковый ранговый критерий Вилкоксона, значимость была установлена при $p = 0,10$; IQR — межквартильный интервал; Δ — изменения.

Таблица 3. Изменения адаптивного поведения (система оценки адаптивного поведения — ABAS-II)

Оценки в тесте	L0		L1		L2		L0 versus L1		L1 versus L2	
	Медиана	IQR	Медиана	IQR	Медиана	IQR	p	Δ	p	Δ
Самообслуживание	89,00	83,75–93,25	88,00	81,00–94,50	91,00	81,50–96,25	$> 0,1$	=	0,076	↑
Саморегулирование	71,00	55,50–78,50	72,00	51,00–79,50	75,00	55,50–84,50	$> 0,1$	=	0,033	↑
Социальное взаимодействие	71,00	65,50–81,50	72,00	59,00–78,50	74,00	62,50–85,50	$> 0,1$	=	0,064	↑

Примечания: знаковый ранговый критерий Вилкоксона, значимость была установлена при $p = 0,10$; IQR — межквартильный интервал; Δ — изменения.

Таблица 4. Изменения внимания, импульсивности и активности

Оценки в тесте	L0		L1		L2		L0 versus L1		L1 versus L2	
	Медиана	IQR	Медиана	IQR	Медиана	IQR	p	Δ	p	Δ
<i>Непрерывный тест производительности Conners Kiddie, 2-е издание</i>										
Выявляемость	64,00	46,00–76,00	51,00	45,00–65,00	53,00	45,00–63,00	0,014	↓	> 0,1	=
Ложноположительный сигнал	52,00	41,00–72,00	41,00	38,00–57,00	43,00	37,00–52,00	0,021	↓	> 0,1	=
Персеверация	50,00	48,00–78,00	48,00	46,00–60,00	49,00	46,00–55,00	0,019	↓	> 0,1	=
Скорость реакции (стандартное отклонение)	63,00	47,00–77,00	50,00	43,00–65,00	51,00	46,00–63,00	0,036	↓	> 0,1	=
<i>Тест интеллекта Векслера для взрослых</i>										
Время	3,00	2,75–4,00	4,00	3,00–5,00	4,50	3,75–5,25	0,012	↑	< 0,035	↑
Эффективность	4,00	2,75–5,25	5,00	3,00–7,00	5,25	3,25–7,25	0,008	↑	< 0,076	↑
<i>Тест цветовой последовательности (СТТ)</i>										
СТТ1, время	60,00	35,25–86,75	49,50	28,50–64,75	48,00	37,75–95,25	0,020	↓	> 0,1	=
СТТ2, время	130,00	80,50–150,00	112,50	71,00–156,75	101,50	66,25–168,50	0,026	↓	> 0,1	=
Индекс интерф.	1,10	0,59–1,72	1,69	0,49–1,12	0,66	0,40–1,12	> 0,1	=	< 0,01	↓

Примечания: знаковый ранговый критерий Вилкоксона, значимость была установлена при $p = 0,10$; IQR — межквартильный интервал; Δ — изменения; персеверация — настойчивое повторение.

Таблица 5. Изменения способности запоминать (повторяемая батарея тестов по оценке нейропсихологического состояния — RBANS)

Оценки в тесте	L0		L1		L2		L0 versus L1		L1 versus L2	
	Медиана	IQR	Медиана	IQR	Медиана	IQR	p	Δ	p	Δ
Всего A1-A4	20,00	16,00–26,50	25,00	18,50–31,50	24,00	17,00–25,00	0,008	↑		=
Rec demo	4,00	3,00–5,50	5,00	4,00–7,50	5,00	3,50–7,00	0,044	↑		=
Recon	20,00	17,50–20,00	19,00	17,00–20,00	18,00	16,00–19,50		=	0,063	↓
F Recon	0,00	0,00–2,50	1,00	0,00–3,00	2,00	0,50–4,00		=	0,063	↓

Примечания: знаковый ранговый критерий Вилкоксона, значимость была установлена при $p = 0,10$; IQR — межквартильный интервал; Δ — изменения.

Таблица 6. Психомоторная скорость и ловкость движения рук (коммутационная модель Пердью)

Оценки в тесте	L0		L1		L2		L0 versus L1		L1 versus L2	
	Медиана	IQR	Медиана	IQR	Медиана	IQR	p	Δ	p	Δ
Правая рука	9,00	7,00–13,00	10,00	6,00–13,00	9,00	6,00–12,00	> 0,1	=	> 0,1	=
Левая рука	8,00	7,00–11,00	10,00	7,00–12,00	10,00	6,00–13,00	0,023	↑	> 0,1	=

Примечания: знаковый ранговый критерий Вилкоксона, значимость была установлена при $p = 0,10$; IQR — межквартильный интервал; Δ — изменения.

Таблица 7. Изменения исполнительных функций

Оценки в тесте	L0		L1		L2		L0 versus L1		L1 versus L2	
	Меди- ана	IQR	Меди- ана	IQR	Меди- ана	IQR	p	Δ	p	Δ
Тест «Башня Лондона» Дрексельского университета										
Корректные	6,00	4,50–7,00	7,00	6,00–8,00	7,00	5,00–8,50	0,072	↑	0,043	↑
Движения	24,00	12,00–38,00	14,00	6,50–20,50	18,00	3,00–26,00	0,042	↓	0,044	↓
Начальное время	27,00	18,50–42,00	24,00	16,00–38,00	21,00	14,50–27,50	> 01	=	0,092	↓
Время выполнения	110,00	83,00–326,00	100,00	75,50–155,50	87,00	59,00–223,50	> 01	=	0,039	↓
Общее время	132,00	94,00–372,00	126,00	93,00–189,00	110,00	73,50–275,50	> 01	=	0,039	↓
Поведенческий опросник по оценке управляющих функций										
Торможение	21,00	14,00–25,00	18,00	12,00–26,50	17,00	13,50–25,50	> 01	=	0,019	↓
Сдвиг	17,00	13,50–20,50	18,00	14,00–19,50	17,00	12,00–20,00	> 01	=	> 0,1	=
Эмоции	20,00	14,50–27,00	20,00	16,00–23,00	18,00	14,00–24,00	> 01	=	0,024	↓
Индекс регуляции поведения	59,00	41,00–70,50	57,50	46,00–67,50	55,00	44,50–71,00	> 01	=	0,017	

Примечания: знаковый ранговый критерий Вилкоксона, значимость была установлена при $p = 0,10$; IQR — межквартильный интервал; Δ — изменения.

Несмотря на доступность фармакологических стратегий (антипсихотические, анксиолитические средства и психостимуляторы), когнитивные, поведенческие и метаболические побочные эффекты являются серьезным ограничением для назначения, и были найдены альтернативные подходы, включая поведенческую терапию [86] и препараты, действующие на систему ГАМК в мозге. ГАМКергические механизмы участвуют в определенных моделях поведения, физиологических функциях и, возможно, в возникновении некоторых психических расстройств. Кортикальная ГАМК регулирует ряд когнитивных функций, включая внимание и исполнительную функцию, и ее деятельность дерегулирована у людей с клиническим диагнозом СДВГ, РАС и пограничными интеллектуальными нарушениями/нарушениями интеллектуального развития. Основная функция ГАМК как главного ингибирующего нейромедиатора мозга — предотвращать чрезмерную стимуляцию и, следовательно, улучшать процессы внимания. Это сложное явление подразумевает не только нарушение внимания, но и стойкое нарушение контроля над импульсивностью и повышение двигательной активности у пациентов с нарушениями интеллектуального развития. Одна из целей этого исследования заключалась в оценке эффективности Гамалате В₆ относительно поведения и когнитивных способностей.

Полученные нами результаты свидетельствуют об улучшении вызывающего поведения, особенно связанного с гиперактивностью.

Учитывая, что гиперактивность снизилась (51,7 %), а также уменьшились логорея (50 %) и раздражительность (35,5 %), мы можем констатировать, что с поведенческой точки зрения существует общее «торможение» поведения. Такое спокойное состояние не оказывает седативного эффекта, как показывают результаты по подшкале летаргии.

Что касается когнитивных функций, мы получили лучшие результаты относительно скорости обработки информации в виде когнитивного профиля, характеризующегося улучшением времени реакции с меньшим количеством ошибок. Этот факт тесно связан с приобретением навыков внимания. Непостоянная скорость реакции иногда свидетельствует о невнимательности, и наши результаты показывают, что пациенты были больше вовлечены и обрабатывали информацию более эффективно. Это улучшение относительно стабильности скорости всех различных оценок тестов (непрерывное и совместное внимание) указывает на меньшее забывание во время воздействия другой информации при выполнении задач и меньшее количество ошибок в задаче. Следовательно, улучшается ингибиторный контроль. Способность сосредоточиться на текущей задаче, игнорируя отвлекающие факторы, имеет решающее значение для адаптивного поведения и других областей квалифицированной работы, о котором сообщают родители, в самообслуживании, самоуправлении и социальных навыках.

Управляющая функция была определена как «нейрокогнитивные процессы, которые поддерживают соответствующий набор решений проблем для достижения будущей цели» [87]. Различные нейropsychологические теории предполагают недостаточную исполнительную функцию как одну из основных характеристик СДВГ у людей, не страдающих нарушениями интеллектуального развития. Хорошо известно, что ряд теорий объясняет РАС как нарушение управляющих функций. Кроме того, у пациентов с пограничными интеллектуальными нарушениями и легкой степенью нарушения интеллектуального развития исполнительная функция оказалась наиболее нарушенной областью независимо от двух других диагнозов. Следовательно, популяция этого исследования априори испытывала серьезное нарушение управляющих функций, поскольку все пациенты имели сочетанную патологию, включающую РАС, СДВГ и пограничные интеллектуальные нарушения/нарушения интеллектуального развития, которые являются нарушениями развития нервной системы, связанными с дисфункцией фронтостриарной (подкорково-лобной) системы,

TOL^{DXtm} (тест «Башня Лондона») оценивает трудности с планированием и невербальным решением проблем, связанных с дисфункцией лобной доли, особенно в правой дорсолатеральной префронтальной коре, поясной коре и фронтостриарной (подкорково-лобной) системе.

Согласно результатам проведенного нами теста «Башня Лондона» относительно исполнительной функции, статистически значимые данные были получены для количества движений, используемых для решения проблемы, и для общего количества правильно решенных проблем, особенно в течение первого месяца лечения. С нейropsychологической точки зрения мы подчеркиваем не только улучшение этой переменной, но и более быстрое зарегистрированное время реакции. Авторы предположили, что это могло быть результатом увеличения скорости

обработки информации, но не психомоторного развития (тест Пердью показал улучшение в недоминирующей руке).

Не наблюдалось никакой существенной связи между родительскими оценками исполнительных навыков и улучшением исполнительных навыков в оценках. Интересно, что, по мнению родителей, не наблюдалось никакой связи между достигнутыми результатами в отношении исполнительных навыков, хотя сообщалось о лучшей саморегуляции поведения.

Связь между вниманием и памятью хорошо задокументирована. Это исследование продемонстрировало, что средние значения общего и отсроченного вспоминания слов увеличиваются после лечения.

В совокупности наши результаты показывают, что результаты как исполнительного функционирования (TOL^{DXtm}), так и амнестических процессов (RBANS) улучшились благодаря их связи с процессами внимания.

Выводы

В этом пилотном исследовании Гамалате В₆ был эффективен и хорошо переносился в случаях СДВГ и проблемного поведения у молодых людей с BIF/IDD от пограничной до легкой степени. Учитывая небольшое количество вовлеченных пациентов, короткую продолжительность и неконтролируемый характер исследования, к этим результатам следует относиться с осторожностью, но они заслуживают дальнейшего изучения в более крупном, хорошо контролируемом долгосрочном клиническом испытании.

Список литературы доступен
в оригинальной статье
на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158489/>

Оригинал статьи опубликован в
Drugs in Context. 2020. 9. 212601. DOI: 10.7573/
dic.212601 ■

Novell R., Esteba-Castillo S., Rodriguez E.

Specialized Service in Mental Health and Intellectual Disability (SEMSDI), Parc Hospitalari Martí i Julià, Instituto de Asistencia Sanitaria, Girona, Spain

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю і проблемна поведінка у молодих людей з пограничними когнітивними порушеннями/легкими порушеннями інтелектуального розвитку від пограничного до легкого ступеня: ефективність і безпека ГАМКергічного препарату (Гамалате В₆)

Резюме. Актуальність. Ми оцінювали застосування препарату Гамалате В₆ (GB₆) у пацієнтів з пограничними когнітивними порушеннями (BIF) або легкими порушеннями інтелектуального розвитку (IDD). **Матеріали та методи.** Проведене проспективне пілотне оглядове дослідження фази IV за участю 30 пацієнтів, які пройшли нейropsychологічне обстеження під час лікування GB₆ протягом 12 тижнів. **Результати.** Порівняно з вихідним рівнем відпові-

ді були позитивними, зі значним поліпшенням показників гіперактивності (51,7 %), дратівливості (35,5 %) та логореї (50 %), а також відсутністю седативного ефекту. Загальне клінічне враження — показники шкали тяжкості захворювання значно поліпшились або дуже значно поліпшились у 73 % випадків. Показник часу реакції був кращим, з меншою кількістю помилок, що вказує на поліпшення процесів концентрації уваги. Статистично значущий результат був

отриманий для кількості дій, що використовуються для вирішення завдання, і для загальної кількості правильно вирішених завдань. **Висновки.** У цьому пілотному дослідженні GB₆ був ефективний і добре переносився у випадках синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю і проблемної по-

ведінки в молодих людей з BIF/IDD від пограничного до легкого ступеня.

Ключові слова: синдром дефіциту уваги з гіперактивністю; зухвала поведінка; молоді люди; ГАМКергічна система; Гамалате B₆

R. Novell, S. Esteba-Castillo, E. Rodriguez

Specialized Service in Mental Health and Intellectual Disability (SEMSDI), Parc Hospitalari Martí i Julià,

Instituto de Asistencia Sanitaria, Girona, Spain

Efficacy and safety of a GABAergic drug (Gamalate® B₆): effects on behavior and cognition in young adults with borderline-to-mild intellectual developmental disabilities and ADHD

Abstract. Background. We evaluated Gamalate® B₆ (GB₆) in patients with borderline intellectual functioning (BIF) or mild intellectual development disability (IDD). **Patients and methods.** This was a prospective phase IV observational pilot study in 30 patients who underwent neuropsychological evaluation during treatment with GB₆ for 12 weeks. **Results.** In comparison with baseline, the responses were positive, with a significant improvement in hyperactivity (51.7 %), irritability (35.5 %), and logorrhea (50 %), and no sedative effect. The Clinical Global Impressions — Severity (CGI-S) score was much improved or very much improved in 73 % of cases. Reaction time was better

with fewer errors, thus indicating an improvement in attentional processes. A statistically significant result was obtained for the number of movements used to solve the problem and for the total number of correctly solved problems. **Conclusion.** In this pilot study, GB₆ was effective and well tolerated in cases of ADHD and challenging behavior in young adults with borderline-to-mild BIF/IDD. However, given the small number of patients involved and the uncontrolled nature of the study, these results should be viewed cautiously.

Keywords: GABAergic system; Gamalate® B₆; attention-deficit hyperactivity disorder; challenging behavior; young adults

УДК 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218244>Палагута Г.В.¹, Євтушенко С.К.²¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Випадок гострого мієліту як неврологічне ускладнення COVID-19

Резюме. Пандемія коронавірусної інфекції 2019 р. (COVID-19) пов'язана з тяжким гострим респіраторним синдромом, викликаним коронавірусом 2 (SARS-CoV-2). Останні дані показують, що SARS-CoV-2 проявляє нейротропні властивості та викликає неврологічні захворювання. Повідомлялося про такі неврологічні прояви у пацієнтів з COVID-19, як порушення свідомості, інсульт і судоми. Однак ці прояви не обов'язково пов'язані з прямим інфікуванням периферичної або центральної нервової системи, а можуть виникати вторинно щодо тяжкої системної реакції у відповідь на вірусну інфекцію поза нервовою системою.

Ключові слова: COVID-19; SARS-CoV-2; мієліт; неврологічні прояви COVID-19

Вступ

В останні місяці з'являється все більше даних і доказів, що підтверджують ураження центральної нервової системи (ЦНС) у контексті гострої інфекції та постінфекційних ускладнень COVID-19 [1–3]. Дуже важливо розпізнати неврологічні прояви та ускладнення COVID-19, деякі з яких можуть швидко прогресувати і потребують невідкладного втручання. За даними систематичного огляду, неврологічні зміни після зараження SARS-CoV-2 варіювали від 17,3 до 36,4 % [4]. При цьому зазначено, що основними неврологічними змінами були головний біль (16,8 %), запаморочення (13,9 %), порушення свідомості (11,2 %), блювання (6,3 %), епілептичні напади (1,7 %), невралгії (1,2 %) й атаксія (0,7 %). Найбільш частими передбачуваними діагнозами були: гострий вірусний менінгіт/енцефаліт (6,1 % пацієнтів), гіпоксична енцефалопатія (5,6 %), гострі цереброваскулярні захворювання (1,4 %), у 0,2 % пацієнтів відзначався ймовірний гострий розсіяний енцефаломієліт, у 0,2 % — гостра некротична геморагічна енцефалопатія, і в 1,4 % пов'язували виникнення у пацієнта синдрому Гієна — Барре з SARS-CoV-2.

Наводимо клінічний випадок пацієнта, який перебував на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгорода та у якого був діагностований гострий мієліт, пов'язаний з COVID-19.

Клінічний випадок

23-річний чоловік поступив у клініку з прогресуючою двосторонньою слабкістю нижніх кінцівок, утрудненням сечовипускання і запором.

Місяцем раніше у нього відзначалася втрата смаку (дисгевзія) і нюху (аносмія). Симптоми зникли самостійно через 14 днів, на SARS-CoV-2 пацієнт не обстежувався і, отже, не отримував ніякого лікування від COVID-19. На 20-й день від моменту втрати нюху і смаку у нього розвинулася слабкість у ногах, він став зазнавати труднощів при сечовипусканні. Протягом наступних 7 днів відзначався субфебрилітет, болі в поперековому і грудному відділах хребта, що супроводжували прогресуючу слабкість нижніх кінцівок, утруднення ходьби і запори, у зв'язку з чим він звернувся до Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгорода.



Рисунок 1. МРТ грудного відділу хребта пацієнта, сагітальна проєкція (послідовності T2-33, FLAIR і STIR)

Історія хвороби. Не курить. Ніяких препаратів не приймав. Відомостей про травму голови або хребта не було. Хронічні захворювання заперечує, хірургічних втручань не зазначає. У родинному анамнезі відсутні будь-які неврологічні розлади.

При зверненні до відділення у пацієнта відзначався нормальний загальний стан. Частота дихання становила 16 вдихів за хвилину, сатурація кисню — 100 %, артеріальний тиск — 120/75 мм рт.ст., частота серцевих скорочень — 70 ударів за хвилину, температура — 36,7 °С.

При клінічному неврологічному обстеженні виявлено зниження тону, гіпорексія та зниження пропріоцепції нижніх кінцівок. М'язова сила в ногах становила 2,5 бала зліва і 3,0 бала справа. У пацієнта також відзначалася парестезія з двох сторін з рівня Th9. Патологічних рефлексів не виявлено. Пацієнт був госпіталізований для подальшого обстеження та лікування.

Обстеження. Попередні загальні аналізи крові не виявили патологічних змін.

МРТ хребта продемонструвала сегмент підвищення сигналу T2 в центрі спинного мозку на рівні Th11-Th12 (рис. 1, 2). МРТ головного мозку й орбіт не виявила

будь-яких ознак запальних змін або їх наслідків, щоб припустити зв'язок зі змінами МРТ, що спостерігаються у хребті.

Аналіз цереброспинальної рідини показав підвищену кількість білка (1,02 г/л) і лімфоцитарний плеоцитоз (130 клітин). Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на вірусні інфекції була негативною (токсоплазма, віруси простого герпесу, типи 1 і 2, цитомегаловірус). ПЛР на SARS-CoV-2 спинномозкової рідини й олігоклональні смуги були негативними. Серологічний аналіз крові на SARS-CoV-2 продемонстрував недавню інфекцію (наявність SARS-CoV-2/IgG за результатами внутрішнього імунофлуоресцентного тестування на антитіла). Антитіла до мієлін-асоційованого глікопротеїну IgM і IgG до нейромієліту зорового нерва були негативними в сироватці.

Диференціальна діагностика. Наявність поперечної сенсомоторної мієлопатії з сегментарним неврологічним дефіцитом викликала необхідність детального неврологічного обстеження. Пацієнт не повідомляв про значну травму голови або хребта. Поява прогресуючих неврологічних симптомів і молодий вік зро-

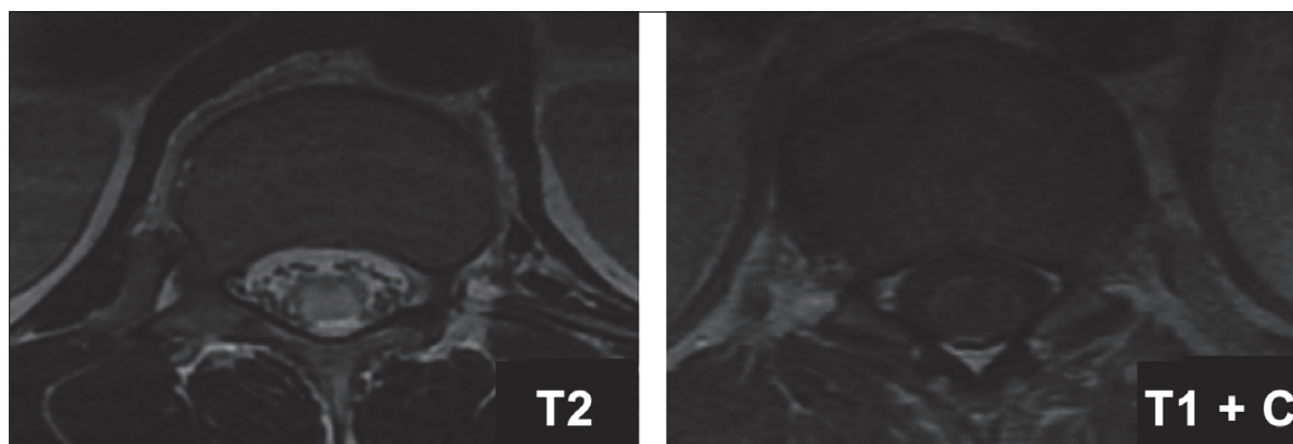


Рисунок 2. МРТ грудного відділу хребта пацієнта, аксіальні зрізи (T2-33 і T1-33 з контрастним посиленням)

били діагноз порушення мозкового кровообігу менш імовірним. Попередній аналіз крові пацієнта і клінічне обстеження не свідчили про серйозну системну інфекцію. Історія хвороби пацієнта не дає ніяких додаткових вказівок на будь-які причини захворювання. Нейровізуалізація, в тому числі головного мозку, не показала ознак демієлінізуючого захворювання, такого як розсіяний склероз або оптикомієліт Девіка (враховуючи, в тому числі, і відсутність антитіл до аквапорину-4). З огляду на вказівку щодо недавньої вірусної інфекції (COVID-19) у вигляді її типових проявів, а також наявності IgG до SARS-CoV-2 у крові, ми припустили розвиток поствірусного гострого часткового поперечного мієліту.

Лікування. Пацієнту вводили метилпреднізолон внутрішньовенно в дозі 1 г на добу протягом 5 днів і в подальшому титрували дозу таблетованої форми, починаючи з 32 мг/добу. Ніякі противірусні препарати, антибіотики або імуномодуючі препарати, крім метилпреднізолону, не застосовувалися. Неврологічні симптоми поліпшилися на тлі прийому кортикостероїдів. Пацієнт повністю відновив рухову силу в нижніх кінцівках, парестезії повністю зникли, тазові порушення регресували. Був виписаний додому на 8-й день госпіталізації. Повторна МРТ спинного мозку була виконана на 30-й день і показала повне зникнення інтрамедулярних змін, що спостерігалися раніше на рівні Th11-Th12.

Обговорення. Захворюваність на гострий мієліт, пов'язана з інфекцією COVID-19, невідома. В літературі було опубліковано кілька звітів про подібні випадки, в яких COVID-19 пов'язують з виникненням гострого мієліту як неврологічного ускладнення [5–9]. За даними літератури відомо, що найбільш часті симптоми, пов'язані з інфекцією COVID-19, включають лихоманку, кашель, втомлюваність і задишку [10]. Більш свіжі дані свідчать про підвищення частоти аносмії та дисгевзії при інфекції COVID-19 [2]. З'являється все більше публікацій про те, що, крім системних і респіраторних симптомів, у деяких пацієнтів розвиваються неврологічні симптоми, пов'язані з COVID-19. Було висунуто безліч гіпотез щодо можливих механізмів, за допомогою яких SARS-CoV-2 впливає на нервову систему. До них належить пряме вторгнення SARS-CoV-2 в нервову систему через нюховий нерв [11], про що свідчить виявлення вірусного білка в спинномозковій рідині в пацієнтів з COVID-19, у яких розвинувся енцефаліт [12, 13], хоча до сьогодні повідомлялося тільки про два випадки, коли SARS-CoV-2 був виявлений в спинномозковій рідині [14]. Так само припускають гематогенний шлях зараження, оскільки наявність рецепторів ACE2 в головному мозку може сприяти переміщенню вірусу через його кровообіг [15, 16]. Реплікація вірусу і підвищена активація рецептора ACE2 в ЦНС може викликати системну запальну реакцію, що призводить до підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єру та імуноопосередкованого запалення ЦНС. Вважається, що інтерлейкін 6 (ІЛ-6), прозапальний

цитокін, опосередковує цю відповідь [17–19]. Підвищений рівень ІЛ-6 може призводити до збільшення продукції білків гострої фази, таких як СРБ і фібриноген. Було підкреслено, що ІЛ-6 є потенційним предиктором тяжкості, прогресування та смертності від інфекції COVID-19. Підвищений рівень феритину також був пов'язаний з більш тяжкою інфекцією та гіршими наслідками. На жаль, визначення рівня ІЛ-6 і феритину в нашого пацієнта не проводилося.

Висновки

Ми подали випадок гострого часткового поперечного мієліту в контексті нещодавнього зараження COVID-19. Ми не виявили РНК SARS-CoV-2 в спинномозковій рідині та припустили, що цей випадок, ймовірно, був пов'язаний з імуноопосередкованим запальним процесом, а не з прямою дією SARS-CoV-2 на ЦНС. Оскільки число осіб з COVID-19 збільшується в усьому світі, неврологи повинні бути уважними до пацієнтів, які мають COVID-19 і прояви неврологічного дефіциту.

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

Список літератури

1. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77. № 6. P. 683–690.
2. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behav., Immun.* 2020. № 87. P. 18–22.
3. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2020. № 413. P. 116832.
4. Correia A.O., Feitosa P.W.G., Moreira J.L.S. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol. Psychiatry Brain Res.* 2020. № 37. P. 27–32.
5. Zhao K., Huang J., Dai D. et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>.
6. Sarma D., Bilello L.A. A case report of acute transverse myelitis following novel coronavirus infection. *Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine.* 2020. Vol. 4. № 3. P. 321–323.
7. Munz M., Wessendorf S., Koretsis G. et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *Journal of Neurology.* 2020. № 267. P. 2196–2197.
8. Chow C.C.N., Magnussen J., Ip J. et al. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13. № 8. e236720.
9. Valiuddin H., Skwirsk B., Paz-Arabo P. Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: A Case-Report. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020. № 5. 100091.
10. Phua J., Weng L., Ling L. et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir. Med.* 2020. № 8. P. 506–517.
11. Xiang P., Xu X.M., Gao L.L. et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *China Xiv.* 2020. T202003.00015.

12. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. № 94. P. 55-58.
13. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1033-1034.
14. Chen X., Laurent S., Onur O.A. et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J. Neurol.* 2020. P. 1-11.
15. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11. № 7. P. 995-998.
16. Guo J., Huang Z., Lin L. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. Vol. 9. № 7. e016219.
17. Zhu Z., Cai T., Fan L. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. № 95. P. 332-339.
18. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. № 395. P. 1054-1062.
19. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. № 46. P. 846-848.

Отримано/Received 12.08.2020

Рецензовано/Revised 01.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2020 ■

Палагута А.В.¹, Евтушенко С.К.²¹Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, г. Ужгород, Украина²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина**Случай острого миелита как неврологическое осложнение COVID-19**

Резюме. Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) связана с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом 2 (SARS-CoV-2). Последние данные показывают, что SARS-CoV-2 проявляет нейротропные свойства и вызывает неврологические заболевания. Сообщалось о таких неврологических проявлениях у пациентов с COVID-19, как нарушение сознания, инсульт и

судороги. Однако эти проявления не обязательно связаны с прямым инфицированием периферической или центральной нервной системы, а могут возникать вторично по отношению к тяжелой системной реакции в ответ на вирусную инфекцию вне нервной системы.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; миелит; неврологические проявления COVID-19

H.V. Palahuta¹, S.K. Yevtushenko²¹State Institution of Higher Education "Uzhhorod National University", Regional Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine**A case of acute myelitis as a neurological complication of COVID-19**

Abstract. Pandemic of coronavirus infection 2019 (COVID-19) is associated with severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Recent evidence suggests that SARS-CoV-2 exhibits neurotropic properties and causes neurological diseases. Neurological manifestations such as impaired consciousness, stroke and seizures have been reported in patients with COVID-19.

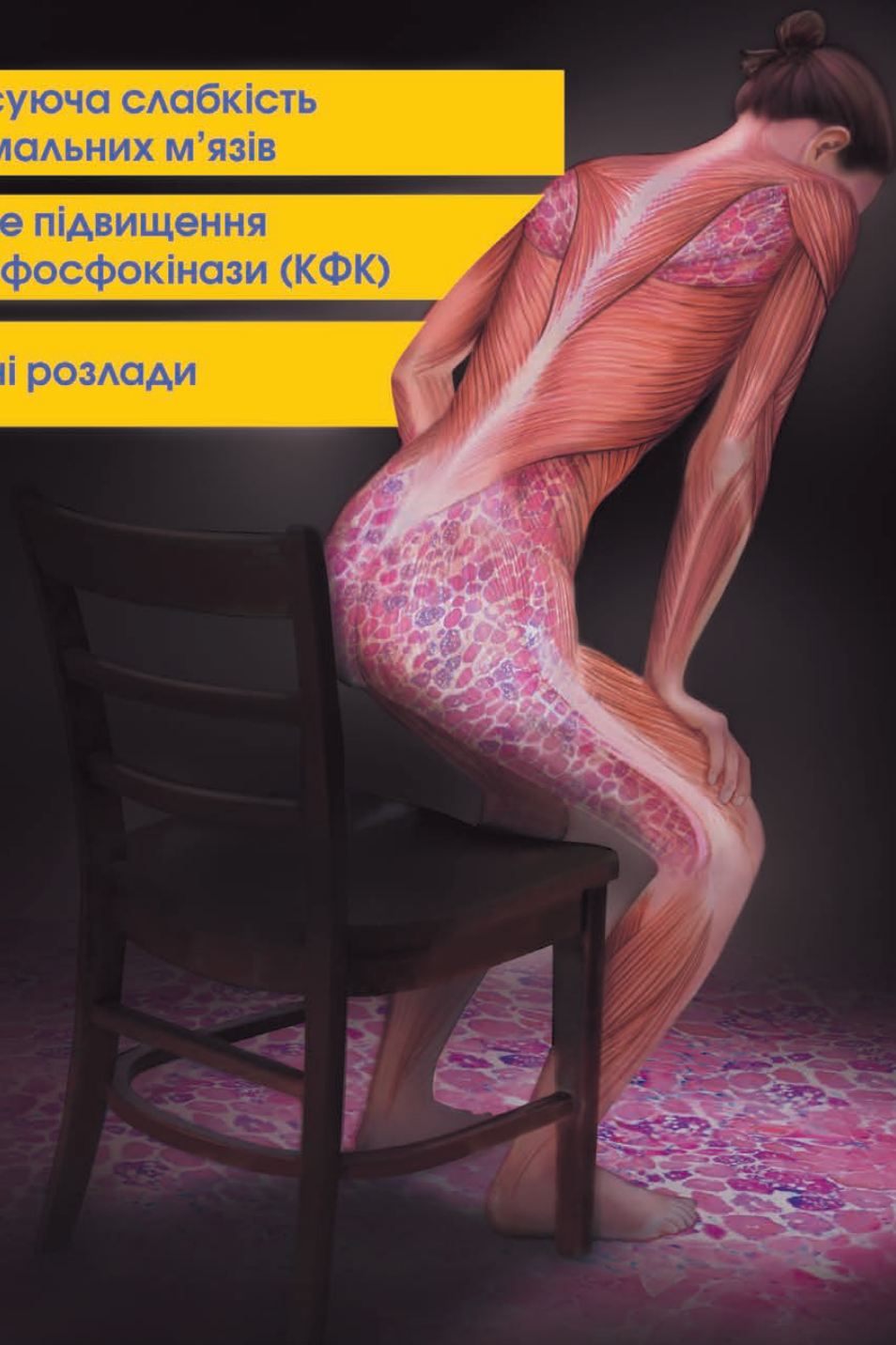
However, these manifestations are not necessarily associated with direct infection of the peripheral or central nervous system but may occur secondary to a severe systemic reaction in response to a viral infection outside the nervous system.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; myelitis; neurological manifestations of COVID-19

Прогресуюча слабкість
проксимальних м'язів

Незначне підвищення
креатинфосфокінази (КФК)

Дихальні розлади



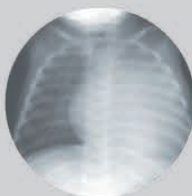
ЯКИЙ ДІАГНОЗ ВСТАНОВИТЕ ВИ?

Див. наступну сторінку





**Симптомо-
комплекс
«МЛЯВОЇ ДИТИНИ»**



**Кардіомегалія
(у дітей
до 1 року життя)**



**Симптом
Говерса**



**Прогресуюча
слабкість
проксимальних
м'язів**



**Крилоподібні
лопатки**



**Дихальні
розлади**

ЦЕ МОЖЕ БУТИ ХВОРОБА ПОМПЕ

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

**ДОПОМОЖІТЬ ПАЦІЄНТУ
ВЧАСНО ПОЧАТИ ЛІКУВАННЯ —
ДІАГНОСТУЙТЕ ХВОРОБУ ПОМПЕ**

ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ПОМПЕ

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

- ШВИДКО
- ЛЕГКО
- БЕЗКОШТОВНО
ДЛЯ ПАЦІЄНТА

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

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

Відданість проблемі пацієнтів із хворобою Помпе

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

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

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

Адреса: вул. Жиланська, 48-50А, м. Київ, 01033.

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

SANOFI GENZYME 

MAT-UA-2000409
28.08.2020

sanofi.ua
pompe-disease.com.ua



УДК 616.8-009.26:616.16-007.64]-053.2-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218245>Боярчук О.Р.¹, Волоха А.П.², Бондаренко А.В.², Костюченко Л.В.^{3, 4}, Гільфанова А.М.²¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна⁴Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Проблемні питання ранньої діагностики атаксії-телеангіектазії

Резюме. Актуальність. Атаксія-телеангіектазія (А-Т) — автосомно-рецесивне мультисистемне захворювання, що характеризується прогресуючими неврологічними розладами, мозочковою атаксією, телеангіектазією, імунodefіцитом, підвищеною схильністю до злоякісних новоутворень і чутливістю до іонізуючої радіації. Неврологічні прояви часто є першими й домінуючими у пацієнтів з А-Т. **Метою** нашого дослідження було визначити шляхи покращення ранньої діагностики атаксії-телеангіектазії у дітей.

Матеріали та методи. Проведено аналіз діагностики А-Т у 64 пацієнтів з Українського національного реєстру первинних імунodefіцитів. Діагностика А-Т ґрунтувалася на клінічних симптомах, генетичних і біохімічних дослідженнях відповідно до критеріїв Європейського товариства з імунodefіцитів. Аналіз клінічних ознак, даних загального аналізу крові, рівня альфа-фетопротеїну, рівня імуноглобулінів і субпопуляцій лімфоцитів проведено у 39 пацієнтів з А-Т на основі анкет, заповнених лікарями-імунологами.

Результати. Середній вік діагностики А-Т становив 6,2 року, коливання — від 1 до 16 років. Середній вік затримки встановлення діагнозу становив 5 років. Атаксія спостерігалася в усіх пацієнтів, у 87,7 % дітей вона була першою клінічною ознакою захворювання. Середній вік дебюту атаксії становив 16,4 місяця. Серед інших неврологічних розладів спостерігали дизартрію (у 84,6 %), окорухову апраксію (у 74,4 %), ністагм (у 41 %). На момент спостереження 61,5 % дітей втратили здатність самостійно пересуватись. Потребували інвалідного візка діти віком від 6 до 12 років, середній вік становив 7,9 року. Рідше спостерігали труднощі з ковтанням, інтенційний тремор, міоклонії. Мозочкова атрофія або гіоплазія при нейровізуалізації виявлялась у 33,3 % пацієнтів. Середній вік виявлення вказаних змін становив 10 років. Інші ознаки А-Т: телеангіектазії (100 %), рецидивні синопульмональні інфекції (82,1 %), онкопатологія (20,5 %) — зазвичай приєднувались пізніше. Серед лабораторних показників у дітей з А-Т найчастіше спостерігали лімфопенію (у 71,8 %), підвищений рівень альфа-фетопротеїну (у 92,3 %), зниження рівня імуноглобуліну А (у 82,1 %), підвищення рівня імуноглобуліну М (у 59 %) та зниження субпопуляцій лімфоцитів, переважно CD4 (у 75,9 %). **Висновки.** Наявність атаксії у дитини другого року життя потребує виключення атаксії-телеангіектазії. Визначення рівня альфа-фетопротеїну в сироватці крові необхідно проводити всім дітям з атаксією. У разі підвищеного рівня альфа-фетопротеїну, а також за наявності частих синопульмональних інфекцій, лімфопенії дітей необхідно направляти на консультацію до лікаря-імунолога. Проведення імунограми з визначенням рівнів імуноглобулінів і субпопуляцій лімфоцитів може мати допоміжне значення для встановлення діагнозу А-Т. Вчасна діагностика захворювання дозволить попередити поліпрагмазію, уникнути призначення зайвих обстежень, що можуть нашкодити пацієнту, призначити адекватну терапію, направлену на попередження інфекційних ускладнень, що дасть змогу покращити якість і подовжити тривалість життя пацієнтів з А-Т.

Ключові слова: атаксія-телеангіектазія; рання діагностика; діти

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Боярчук Оксана Романівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України; Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua

For correspondence: O.R. Boyarchuk, MD, PhD, professor, Head of the department of children's diseases and pediatric surgery, Horbachevsky Ternopil National Medical University; Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua

Вступ

Атаксія-телеангіектазія (А-Т) — автосомно-рецесивне мультисистемне захворювання, що характеризується прогресуючими неврологічними розладами, мозочковою атаксією, телеангіектазією, імунodefіцитом, підвищеною схильністю до злоякісних новоутворень та чутливістю до іонізуючої радіації [1–3].

Атаксія-телеангіектазія також добре відома як синдром Луї-Бар [1], хоча захворювання вперше було описано L. Syllaba і K. Henner у Парижі в 1926 році. Автори спостерігали прогресуючий хореоатетоз і телеангіектазію у трьох членів однієї родини. В 1941 році Denise Louis-Bar описала прогресуючу атаксію й окулошкірні прояви у 9-річного бельгійського хлопчика та віднесла дану патологію до групи факоматозів. А в 1957 році Elena Boder та Robert Sedgwick, а також Arie Biemond, незалежно один від одного, провели клініко-патологічне вивчення захворювання, описали рецидивні синопульмональні інфекції як важливу ознаку синдрому, що часто була причиною смерті пацієнтів [4].

На сьогодні А-Т належить до первинних комбінованих імунodefіцитів з характерними синдромальними рисами [5], а також до синдромів, що пов'язані з порушенням репарації ДНК [1, 2]. Захворювання виникає внаслідок мутації АТМ-гена, що кодує білок АТМ [2, 3]. Даний білок не тільки регулює репарацію ушкоджень ДНК, але й бере участь в окислативному стресі, апоптозі, автофагії, регулює метаболізм глюкози, ростові фактори, функції мітохондрій.

Захворюваність на А-Т становить приблизно 1 на 100 000 новонароджених [1, 6]. Однаково хворіють як хлопчики, так і дівчатка.

Першою клінічною ознакою А-Т є атаксія, яка зазвичай проявляється, коли дитина починає ходити або сидіти [1, 2, 7, 8]. Вона, як правило, з'являється задовго до клінічних проявів імунodefіциту. Часто неврологічні прояви можуть домінувати протягом усього життя. Тому найчастіше діти з А-Т найперше потрапляють до дитячих неврологів і досить часто тривалий час спостерігаються з приводу атаксії чи іншої неврологічної симптоматики.

Серед неврологічних розладів домінує порушення ходи («хода клоуна», «хода півня»), яке з'являється на другому році життя дитини. Як правило, діти з А-Т починають ходити в звичайному віці, але в подальшому в них зберігається первинна хитка хода [1]. Такі діти часто не можуть нерухомо стояти чи сидіти, і, зазвичай, вони повільно коливаються в сторони. Стабільні неврологічні симптоми можуть утримуватись протягом перших 4–5 років життя [1]. У початкові шкільні роки ходити стає все тяжче, діти використовують двері та стіни для опори. Приблизно на початку другого десятиліття діти з класичною А-Т починають користуватися інвалідним візком [1].

Поступово приєднуються й інші неврологічні ознаки захворювання: дизартрії, дизметрії, м'язова гіпотонія, інтенційний тремор. Хоча гіперкінези можуть

виникати у будь-якому віці, приймаючи різні форми, включаючи хорею, атетоз, міоклонії, тремор, які ускладнюють рухи пацієнтів з А-Т [9, 10]. Екстрапірамідні симптоми в окремих випадках можуть включати гіпокінезію або брадикінезію тіла та гіпомімію обличчя [1].

Серед інших неврологічних симптомів у шкільному віці часто виникають труднощі з читанням через порушення координації руху очей, проблеми дрібної моторики (письмо, малювання, використання посуду тощо), прогресує дизартрія [1, 4]. Прогресуюча втрата сухожильних рефлексів також характерна для А-Т, що відображає прогресуючу сенсорну та рухову нейропатію [1, 4]. Більшість вказаних неврологічних проблем у пацієнтів з А-Т припиняють прогресувати після 12–15 років [1].

У частини хворих спостерігаються когнітивні порушення. У половини дітей після 10 років — інтелектуальний регрес.

Типовим симптомом хвороби є окорухові розлади. Аномальні рухи очей, пов'язані з А-Т, включають: окорухову апраксію, ністагм, сакади, косоокість, порушення конвергенції, акомодатції та вестибуло-очного рефлексу [1]. Можуть виникнути труднощі при координації положення очей при розгляді предметів на близькій відстані. Гострота зору відповідає нормі у дітей з А-Т. Однак окорухові порушення і порушення фіксації зору впливають на швидкі й точні рухи очей від точки до точки (наприклад, при читанні).

На жаль, на сьогодні не існує ефективних методів лікування неврологічних симптомів А-Т [2, 3]. Прогресуюча атаксія призводить до втрати працездатності та серйозно знижує якість життя пацієнтів з А-Т [1, 2].

Смертність пацієнтів з А-Т найчастіше пов'язана з тяжкими синопульмональними інфекціями або розвитком онкопатології [11–13]. Однією з вагомих причин рецидивних синопульмональних інфекцій є імунodefіцит. Вчасна діагностика захворювання та призначення адекватного лікування можуть частково попередити чи відтермінувати тяжкі прояви інфекційного синдрому та подовжити життя пацієнтів.

Розрізняють класичну, або типову, А-Т, яка дебютує в дитинстві всіма характерними неврологічними та імунологічними маніфестаціями [1]. Проте також описано помірну, або атипову, А-Т, для якої характерний пізній початок у дорослому віці. Атипова форма зумовлена незначними мутаціями (точкові мутації, помилки зчитування, зміна нуклеотидів). При цьому виробляється незначна кількість АТМ-протеїну і спостерігається активність АТМ-кінази [1]. Переважаючими неврологічними симптомами при атиповій А-Т, які можуть появлятися першими, є міоклонус, дистонія, хореоатетоз або тремор [14, 15]. Атаксія при даній формі з'являється пізніше. Окуломоторна апраксія також маніфестує пізніше або зовсім відсутня [1]. Прояви імунodefіциту у таких пацієнтів слабо виражені або відсутні. Часто при даній формі А-Т онкопатологія, яка з'являється у старшому віці, порівняно з класичною формою передують діагнозу А-Т.

Метою нашого дослідження було визначити шляхи покращення ранньої діагностики атаксії-телеангіектазії у дітей.

Матеріали та методи

Проведено аналіз діагностики А-Т у 64 пацієнтів з Українського національного реєстру первинних імунodefіцитів. Випадки А-Т почали діагностувати та реєструвати в Україні з 1996 року.

Діагностика А-Т ґрунтувалася на клінічних симптомах, генетичних і біохімічних дослідженнях відповідно до критеріїв Європейського товариства з імунodefіцитів (ESID) [16, 17]. Дані реєстру включали демографічні дані про пацієнта (місце та дату народження, стан пацієнта — живий чи помер), клінічні характеристики (початок проявів, вік встановлення діагнозу), генетичне підтвердження діагнозу.

Окрім того, було розроблено опитувальник з детальною інформацією про клінічні ознаки (неврологічні прояви, телеангіектазії, інфекції, бронхоектатичні захворювання, злоякісні захворювання), показники загального аналізу крові, рівень альфа-фетопротеїну (АФП), імунологічні обстеження, дані нейровізуалізації. Анкети були розіслані лікарям-імунологам, які спостерігають за дітьми з А-Т. Інформація про клінічні ознаки та результати обстежень була надана про 39 пацієнтів з А-Т.

Інформована згода була взята від усіх живих дорослих учасників дослідження або від батьків пацієнтів молодших 18 років.

Результати

Відповідно до даних Національного реєстру, серед 64 пацієнтів 33 (51,6 %) є на сьогодні живими, померли 27 (42,2 %) пацієнтів. Доля ще 4 пацієнтів невідома, оскільки спостереження за ними втрачено. Вік живих пацієнтів з А-Т коливається від 6 до 27 років, середній вік — 14,8 року. Вік померлих пацієнтів коливався від 1 до 21 року, середній вік смерті становив 13 років. У двох родин померло по 2 дітей та у двох родин — по 3 дітей з А-Т.

Найчастіше А-Т діагностувалась у мешканців західних областей України (46/71,9 %), рідше — в інших регіонах: у центральних і північних областях — у 8 (12,5 %); у східних і південних областях — у 10 (15,6 %).

Діагноз А-Т було виставлено в середньому віці 6,2 року, коливання — від 1 до 16 років. Діагноз в 1-річному віці був встановлений у родин, де вже були діти з А-Т. Середній вік затримки встановлення діагнозу — 5 років.

У більшості пацієнтів (50/87,7 %) першою клінічною ознакою захворювання була атаксія, середній вік дебюту якої становив 16,4 місяця, коливаючись від 6 місяців до 3 років. Лише в поодиноких випадках першими проявами були телеангіектазії або інфекції — респіраторного тракту чи сечовидільних шляхів.

Атаксія спостерігалася в усіх пацієнтів. У 82,1 % дітей атаксія проявилася до 2-річного віку. Усі пацієнти були консультовані неврологом. Зазвичай по-

чатковими діагнозами у дітей з А-Т були: атаксичний синдром з порушенням ходьби і координації, затримка статокінетичного розвитку, міотонічний синдром, астеноневротичний синдром, статокінетична недостатність, прогресуюче нервово-дегенеративне захворювання із статичною та динамічною атаксією, дитячий церебральний параліч. В однієї дитини помилково було виставлено синдром Сільвера — Рассела.

Дизартрія спостерігалася у 33 (84,6 %) дітей, окорохова апраксія — у 29 (74,4 %), ністагм — у 16 (41,0 %) пацієнтів. Загалом 24 (61,5 %) дитини на момент спостереження втратили здатність самостійно пересуватись. Потребували інвалідного візка діти віком від 6 до 12 років, середній вік становив 7,9 року. Труднощі з ковтанням спостерігалися у 5 (12,8 %) дітей. Іntenційний тремор, міоклонії виявляли в окремих випадках у дітей після 15 років.

Дані про результати комп'ютерної томографії (КТ) чи магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку були доступні у 24 дітей з А-Т. Мозочкова атрофія або гіпоплазія спостерігалася у 8 (33,3 %) пацієнтів віком від 6 до 16 років, середній вік виявлення вказаних змін становив 10 років. Дифузні дегенеративні церебральні зміни були описані у 2 пацієнтів, ангіопатії виявлено також у 2 пацієнтів.

Другою типовою ознакою А-Т є телеангіектазії. Вони з'являлися в пацієнтів віком від 3 місяців до 12 років, в середньому в 4,1 року. На час спостереження у дітей найчастіше спостерігали одночасно очні і шкірні телеангіектазії (30/76,9 %), рідше виявляли лише телеангіектазії склер (9/23,1 %). Іноді телеангіектазії склер помилково сприймали за алергічний кон'юнктивіт.

Прогеричні шкірні ознаки (плями «кави з молоком», ділянки гіпопигментації, кератоз, атрофію шкіри) спостерігали у більшості пацієнтів (23/59 %).

Рецидивні інфекції мали місце у 32 (82,1 %) пацієнтів. Найчастіше відмічались синопульмональні інфекції: бронхіт — у 26 (66,7 %), пневмонія — у 18 (46,2 %), фарингіт/тонзиліт — у 12 (30,8 %) та синусити — в 11 (28,2 %). Рідше виявляли отити, стоматити, піодермію, ентероколіти та мікози. В поодиноких випадках мали місце бородавки, пієлонефрит, герпетична інфекція, контагіозний моллюск. У 31 % пацієнтів рецидивні синопульмональні інфекції ускладнились бронхоектазами.

Онкологічні захворювання спостерігали у 8 (20,5 %) пацієнтів з А-Т. Переважала лімфома (6 випадків): 5 випадків неходжкінської лімфоми та 1 випадок лімфоми Ходжкіна. Лейкемія була виявлена в одного пацієнта, ще в одного — карцинома щитоподібної залози. Лейкемія та лімфома в усіх хворих розвинулися у віці до 10 років.

Недостатня вага спостерігалась у 29 (59 %) пацієнтів, серед яких в 11 (28,2 %) мала місце надмірно недостатня вага. Найнижчий показник z-значення становив -9. Затримка росту спостерігалась у 20 (35,1 %) пацієнтів.

Серед змін у загальному аналізі крові найчастіше спостерігали лімфопенію — у 28 (71,8 %). Лейкопенія виявлялась у 9 (23,1 %), анемія — у 8 (20,5 %).

Підвищений рівень АФП був виявлений у 36 (92,3 %) пацієнтів. Середній рівень АФП становив 152,0 МО/мл.

Імунологічні зміни найчастіше проявлялися зниженим рівнем імуноглобуліну (Ig) А — у 32 (82,1 %). Підвищений рівень IgM мав місце у 23 (59 %) пацієнтів, знижені показники IgЕ — у 12 (30,8 %), IgG — у 10 (25,6 %) пацієнтів. Низькі показники рівнів IgA, IgG та високі показники IgM у більшості пацієнтів спостерігалися вже в дебюті хвороби. Зміни показників субпопуляцій лімфоцитів найчастіше проявлялися зниженням рівнів CD4 (у 75,9 %), CD8 (у 65,5 %), CD3 (у 62,1 %) та CD19 (у 48,3 %).

Основними причинами смерті дітей з А-Т були інфекції (у 40,7 %) та онкозахворювання (у 25,9 %). У 33,3 % пацієнтів причину смерті з'ясувати не вдалося. Серед інфекційних захворювань найчастіше причиною смерті були пневмонії (у 29,6 %), в окремих випадках — сепсис і системний кандидоз.

Обговорення

Дослідження показало, що неврологічні прояви, зокрема атаксія, спостерігалися в усіх пацієнтів з А-Т; атаксія була першим симптомом, що найчастіше з'являвся у віці до 2 років. Наші результати співпадають з даними, описаними в інших дослідженнях [1, 3, 5, 11]. Телеангіектазія з'являлась дещо пізніше і також спостерігалась в усіх пацієнтів. Однак окремі дослідники зазначають, що телеангіектазія може бути відсутня у деяких пацієнтів навіть при класичному перебігу захворювання [1]. Нейровізуалізація не виявила атрофію мозочка або гіпоплазію в перші роки життя дітей. Зміни на МРТ або КТ з'явилися у віці приблизно 10 років, що співпадає з літературними даними [1, 18].

Рецидивні синопульмональні інфекції були третьою важливою характерною ознакою інфекції. Саме вони часто призводили до незворотних ускладнень, зокрема бронхоектазів, та були найчастішою причиною смертності дітей з А-Т.

Серед показників загального аналізу крові найбільше діагностичне значення мала лімфопенія [1, 11], яка виявилася у 71,8 % пацієнтів з А-Т, що співпадає з результатами інших досліджень [19].

Високий рівень АФП є однією з основних лабораторних особливостей А-Т. Загалом у 92,3 % обстежених пацієнтів спостерігався підвищений рівень АФП. Наше дослідження продемонструвало позитивну кореляцію між рівнем АФП та віком, про що також повідомляли інші науковці [20]. Імунологічний профіль обстежених пацієнтів відповідав літературним даним [1, 10, 11, 21].

Наше дослідження показало, що основною причиною смертності були інфекції (40,7 %), а також онкопатологія (25,9 %). Хоча на сьогодні ми не можемо вплинути на розвиток неврологічної симптоматики у пацієнтів з А-Т, проте можемо частково корегувати імунний статус та контролювати інфекційні процеси шляхом замісної терапії імуноглобулінами та профі-

лактичних курсів антибактеріальної терапії. Тому вчасна діагностика захворювання залишається надзвичайно актуальною.

Ключова роль у вчасній діагностиці А-Т належить лікарям-неврологам, адже саме до них вперше потрапляють та тривалий час спостерігаються такі хворі. Важливо звертати увагу на лабораторні показники в усіх пацієнтів з атаксією. Проведення загального аналізу крові, визначення рівня АФП, імуноглобулінів сироватки крові на сьогодні є доступними в багатьох медичних закладах. Наявність лімфопенії, підвищений рівень АФП, низькі показники IgA та високі показники IgM можуть допомогти вчасно поставити діагноз ще до розвитку синопульмональних інфекцій чи їх ускладнень та малігнізації.

Ще один важливий аспект спостереження за дітьми з А-Т — підвищена чутливість до іонізуючого випромінювання. Тому при виборі методів нейровізуалізації перевагу необхідно надавати МРТ. Це ще раз підкреслює важливість вчасної діагностики А-Т для обрання безпечних методів обстеження й уникнення рентгенологічного опромінення. Відсутність даних за гіпоплазію чи атрофію мозочка у дітей на МРТ не виключає діагнозу А-Т. Дані знахідки можуть з'являтися в пізнішому віці.

В 1980–1984 роках для створення реєстру пацієнтів з А-Т у США було залучено більше тисячі лікарів-неврологів, імунологів і генетиків, що дало можливість визначити реальну частоту випадків А-Т.

Проблеми ранньої діагностики А-Т відзначають й інші дослідники [1, 2, 22–24]. Поширення знань про А-Т дало можливість покращити знання про захворювання у Франції та пришвидшити діагностику хвороби, хоча автори зазначають, що більшість діагнозів А-Т виставляється на рівні університетських лікарень [25].

Іншою причиною, що може покращити діагностику А-Т, є доступність генетичного тестування. На сьогодні генетичне дослідження А-Т проводиться в Інституті спадкової патології НАМН України, м. Львів. Для молекулярно-генетичної діагностики використовують 6 поширених мутацій *АТМ*-гена [26]. Повідомлялося, що серед обстежених 70 пробандів з клінічними ознаками А-Т у 8 було встановлено гетерозиготне носійство мутацій *АТМ*-гена, що свідчить про необхідність визначення спектра інших мутацій даного гена в нашій популяції для покращення діагностики захворювання.

У січні 2019 року Jeffrey Modell Foundation (JMF), США, ініціював пілотний проєкт безкоштовного генетичного дослідження для пацієнтів з клінічним діагнозом ПІД, у тому числі з А-Т [27]. JMF співпрацював з генетичною лабораторією Invitae, США, і панель тестування включала 207 генів ПІД. За результатами дослідження діагноз ПІД було підтверджено у 45 % пацієнтів, а лікування було змінено у 40 % з них. На сьогодні фонд планує розширити можливість безкоштовного генетичного тестування ПІД для країн з обмеженим доступом до генетичного обстеження.

Проте слід зауважити, що у разі відсутності можливості генетичного тестування чи отриманні негативно-го результату обстеження обмеженої кількості мутацій АТМ-гена діагностика А-Т може базуватися на клінічних даних. Відсутність генетичного діагнозу не повинна стояти на заваді постановки діагнозу. Відповідно до ESID критеріїв для діагнозу А-Т необхідні такі ознаки [16, 17]:

- атаксія і щонайменше дві з таких ознак:
- телеангіектазія склер/шкіри;
- підвищений рівень альфа-фетопротеїну (у десять разів від верхньої межі норми);
- каріотип лімфоцитів, характерний для А-Т (транслокації 7;14);
- гіпоплазія мозочка на МРТ.

Лімфопенія та низькі показники IgA, субкласів IgG, підвищені показники IgM, зниження субпопуляцій лімфоцитів, особливо CD4, також можуть допомогти в діагностиці.

Впровадження неонатального скринінгу тяжких комбінованих імунodefіцитів у низці країн світу показало нові можливості ранньої діагностики А-Т [2].

Висновки

За наявності атаксії у дитини на другому році життя лікар-невролог завжди повинен виключати атаксію-телеангіектазію (синдром Луї-Бар). Визначення рівня альфа-фетопротеїну в сироватці крові необхідно проводити всім дітям з атаксією. У разі підвищеного рівня альфа-фетопротеїну, а також за наявності частих синопульмональних інфекцій, лімфопенії дітей необхідно направляти на консультацію до лікаря-імунолога.

Проведення імунограми з визначенням рівня імуноглобулінів і субпопуляцій лімфоцитів може мати допоміжне значення для встановлення діагнозу А-Т. Вчасна діагностика захворювання дозволить попередити поліпрагмацію, уникнути призначення зайвих обстежень, які можуть нашкодити пацієнту, призначити адекватну терапію, направлену на попередження інфекційних ускладнень, що дасть змогу поліпшити якість і подовжити тривалість життя пацієнтів з А-Т.

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

Інформація про внесок авторів: Боярчук О.Р. — концепція і дизайн дослідження; Волоха А.П., Бондаренко А.В., Костюченко Л.В., Гільфанова А.М. — збір й обробка матеріалів; Боярчук О.Р., Бондаренко А.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Rothblum-Oviatt C., Wright J., Lefton-Greif M.A., McGrath-Morrow S.A., Crawford T.O., Lederman H.M. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2016. Vol. 11. № 1. P. 159. doi: 10.1186/s13023-016-0543-7.

2. Schoenaker M.H.D., Blom M., de Vries M.C., Weemaes C.M.R., van der Burg M., Willemsen M.A.A.P. Early diagnosis of ataxia telangiectasia in the neonatal phase: a parents' perspective. *Eur. J. Pediatr.* 2020. Vol. 179. № 2. P. 251-256. doi: 10.1007/s00431-019-03479-5.
3. Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Ataxia telangiectasia. *Handb. Clin. Neurol.* 2015. № 132. P. 199-214. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00014-7.
4. Boder E. Ataxia-telangiectasia: an overview. *Kroc. Found. Ser.* 1985. № 19. P. 1-63.
5. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2020. Vol. 40. № 1. P. 24-64. https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x.
6. Swift M., Morrell D., Cromartie E., Chamberlin A.R., Skolnick M.H., Bishop D.T. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am. J. Hum. Genet.* 1986. Vol. 39. № 5. P. 573-583.
7. Евтушенко С.К. Неврология раннего детского возраста. К., 2016. 288 с.
8. Віничук С.М., Дубенко Е.Г. Нервові хвороби. К., 2001. 684 с.
9. Shaikh A.G., Zee D.S., Mandir A.S., Lederman H.M., Crawford T.O. Disorders of Upper Limb Movements in Ataxia-Telangiectasia. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 6. E67042. doi: 10.1371/journal.pone.0067042.
10. Pearson T.S. More than ataxia: hyperkinetic movement disorders in childhood autosomal recessive ataxia syndromes. *NY: Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2016. Vol. 6. P. 368. doi: 10.7916/D8H70FSS.
11. Van Os N.J.H., Haaxma C.A., van der Flier M. et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017. Vol. 59. № 7. P. 680-689. doi: 10.1111/dmcn.13424.
12. Suarez F., Mahlaoui N., Canioni D. et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 2. P. 202-208. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5101.
13. Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Ataxia telangiectasia. *Handb. Clin. Neurol.* 2015. № 132. P. 199-214. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00014-7.
14. Saunders-Pullman R., Raymond D., Stoessl A.J. et al. Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary appearing dystonia in Canadian Mennonites. *Neurology.* 2012. Vol. 78. № 9. P. 649-657. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182494d51.
15. Termsarasab P., Yang A.C., Frucht S.J. Myoclonus in ataxia-telangiectasia. *NY: Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2015. Vol. 5. P. 298.
16. ESID Registry — Working definitions for clinical diagnosis of PID. 2018. 32 p.
17. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B. et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Vol. 7. № 6. P. 1763-1770. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.
18. Hoche F., Seidel K., Theis M. et al. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? What is evident? *Neuropediatrics.* 2012. Vol. 43. № 3. P. 119-129.

19. Nowak-Węgrzyn A., Crawford T.O., Winkelstein J.A., Carson K.A., Lederman H.M. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J. Pediatr.* 2004. № 144. P. 505-511. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046.
20. Stray-Pedersen A., Borresen-Dale A.L., Paus E., Lindman C.R., Burgers T., Abrahamsen T.G. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007. № 11. P. 375-380.
21. Driessen G.J., Ijspeert H., Weemaes C.M. et al. Antibody deficiency in patients with ataxia telangiectasia is caused by disturbed B- and T-cell homeostasis and reduced immune repertoire diversity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. № 131. P. 1367-1375.
22. Eades-Perner A., Gathmann B., Knerr V., Guzman D., Veit D., Kindle G., Grimbacher B. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004–06. *Clinical & Experimental Immunology.* 2007. № 147. P. 306-312. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03292.x.
23. Boyarchuk O., Volokha A., Hariyan T. et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol. Res.* 2019. Vol. 67. № 4–5. P. 390-397. DOI: 10.1007/s12026-019-09103-w.
24. Boyarchuk O., Dmytrash L. Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology.* 2019. Vol. 7. № 3. P. 113-119.
25. Micol R., Slama L.B., Suarez F. et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 382-389.
26. Третьяк Б.І., Макух Г.В., Кіщера Н.І., Костюченко Л.В., Акоюн Г.Р. Молекулярно-генетичний аналіз поширених мутацій гена АТМ у пацієнтів з підозрою на атаксію-телеангіектазію. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2015. № 16. С. 251-254.
27. Quinn J., Modell V., Holle J. et al. Jeffrey's insights: Jeffrey Modell Foundation's global genetic sequencing pilot program to identify specific primary immunodeficiency defects to optimize disease management and treatment. *Immunol. Res.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09131-x>.

Отримано/Received 17.07.2020

Рецензовано/Revised 09.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2020 ■

Боярчук О.Р.¹, Волоха А.П.², Бондаренко А.В.², Костюченко Л.В.^{3, 4}, Гильфанова А.М.²¹Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь, Украина²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина³Западноукраинской специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина⁴Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Проблемные вопросы ранней диагностики атаксии-телеангиэктазии

Резюме. Актуальность. Атаксия-телеангиэктазия (А-Т) — аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, характеризующееся прогрессирующими неврологическими расстройствами, мозжечковой атаксией, телеангиэктазией, иммунодефицитом, повышенной склонностью к злокачественным новообразованиям и чувствительностью к ионизирующей радиации. Неврологические проявления часто являются первыми и доминирующими у пациентов с А-Т. **Целью** нашего исследования было определить пути улучшения ранней диагностики атаксии-телеангиэктазии у детей. **Материалы и методы.** Проведен анализ диагностики А-Т у 64 пациентов из Украинского национального реестра первичных иммунодефицитов. Диагностика А-Т основывалась на клинических симптомах, генетических и биохимических исследованиях в соответствии с критериями Европейского общества по иммунодефицитам. Анализ клинических признаков, данных общего анализа крови, уровня альфа-фетопroteина, уровня иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов проведен у 39 пациентов с А-Т на основе анкет, заполненных врачами-иммунологами. **Результаты.** Средний возраст диагностики А-Т составлял 6,2 года, колебания — от 1 до 16 лет. Средний возраст задержки установления диагноза составил 5 лет. Атаксия наблюдалась у всех пациентов, у 87,7 % детей она была первым клиническим признаком заболевания. Средний возраст дебюта атаксии составил 16,4 месяца. Среди других неврологических расстройств наблюдали дизартрию (у 84,6 %), глазовдвигательную апраксию (у 74,4 %), нистагм (у 41 %). На момент наблюдения 61,5 % детей потеряли способность самостоятельно передвигаться. Требовали инвалидной коляски дети в возрасте от 6 до

12 лет, средний возраст составил 7,9 года. Реже наблюдали трудности с глотанием, интенционный тремор, миоклонии. Мозжечковая атрофия или гипоплазия выявлена у 33,3 % пациентов. Средний возраст выявления указанных изменений составлял 10 лет. Другие признаки А-Т: телеангиэктазии (100 %), рецидивирующие синопульмональные инфекции (82,1 %), онкопатология (20,5 %) — обычно присоединялись позже. Среди лабораторных показателей у детей с А-Т чаще наблюдали лимфопению (у 71,8 %), повышенный уровень альфа-фетопroteина (у 92,3 %), снижение уровня иммуноглобулина А (у 82,1 %), повышение уровня иммуноглобулина М (у 59 %) и снижение субпопуляций лимфоцитов, преимущественно CD4 (у 75,9 %). **Выводы.** Наличие атаксии у ребенка второго года жизни требует исключения атаксии-телеангиэктазии. Определение уровня альфа-фетопroteина в сыворотке крови необходимо проводить всем детям с атаксией. В случае повышенного уровня альфа-фетопroteина, а также при наличии частых синопульмональных инфекций, лимфопении детей необходимо направлять на консультацию к врачу-иммунологу. Проведение иммунограммы с определением уровней иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов может иметь вспомогательное значение для установления диагноза А-Т. Своевременная диагностика заболевания позволит предупредить полипрагмазию, избежать назначения лишних обследований, которые могут навредить пациенту, назначить адекватную терапию, направленную на предупреждение инфекционных осложнений, что позволит улучшить качество жизни пациентов с А-Т.

Ключевые слова: атаксия-телеангиэктазия; ранняя диагностика; дети

O.R. Boyarchuk¹, A.P. Volokha², A.V. Bondarenko², L.V. Kostyuchenko^{3, 4}, A.M. Hilfanova²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³Western-Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

⁴Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Outstanding problems of early diagnosis of ataxia-telangiectasia

Abstract. Background. Ataxia-telangiectasia (AT) is an autosomal recessive multisystem disease characterized by progressive neurological disorders, cerebellar ataxia, telangiectasia, immunodeficiency, increased susceptibility to malignancies, and radiation sensitivity. Neurological manifestations are often the first and dominant in patients with AT. The aim of our study was to identify ways to improve the early diagnosis of ataxia-telangiectasia in children. **Materials and methods.** The analysis of AT diagnosis in 64 patients from the Ukrainian National Register of Primary Immunodeficiency was performed. Diagnosis of AT was based on clinical symptoms, genetic, and biochemical findings according to the criteria of the European Society for Immunodeficiency. The analysis of clinical signs, complete blood count data, alpha-fetoprotein level, immunoglobulins level and lymphocyte subpopulations was performed in 39 patients with AT based on the questionnaires filled in by immunologists. **Results.** AT was diagnosed at an average age of 6.2 years, ranging from 1 to 16 years. The average age of delay in diagnosis was 5.0 years. Ataxia was observed in all patients and 87.7 % of children experienced it as the first clinical sign of the disease. The mean age of ataxia onset was 16.4 months. Among other neurological manifestations, dysarthria (84.6 %), oculomotor apraxia (74.4 %), and nystagmus (41 %) were observed. Within the examination, 61.5 % of children lost the ability to walk. At the age of 6 to 12 years, children needed a wheelchair, the average age

was 7.9 years. Difficulty swallowing, intentional tremor, and myoclonus were less frequently observed. Cerebellar atrophy or hypoplasia on MRI was found in 33.3 % of patients. The average age of detection of these changes was 10 years. Other signs of AT were as follow: telangiectasia (100 %), recurrent sinopulmonary infections (82.1 %), malignancies (20.5 %) usually manifested later. Among the laboratory findings in children with AT, lymphopenia (71.8 %), an elevated level of alpha-fetoprotein (92.3 %), decreased levels of immunoglobulin A (82.1 %), increased levels of immunoglobulin M (59 %), and a decrease in lymphocytes subpopulations, mainly of CD4 (75.9 %) were observed most often. **Conclusions.** The presence of ataxia in a child of the second year of life requires the exclusion of ataxia-telangiectasia. The serum alpha-fetoprotein levels should be determined in all children with ataxia. In the case of elevated levels of alpha-fetoprotein, as well as in the presence of frequent sinopulmonary infections, lymphopenia, the children should be referred to an immunologist. The immunologic investigation to determine the immunoglobulins levels and lymphocyte subpopulations may be helpful in AT diagnosing. A timely diagnosis of the disease will prevent polypharmacy, avoid the prescription of unnecessary examinations that may harm the patient, prescribe adequate therapy to prevent infectious complications, which will improve the quality and expectancy of the life of patients with AT.

Keywords: ataxia-telangiectasia; early diagnosis; children

Stuart Isaacson, MD¹, Mark Lew, MD², William Ondo, MD³, Jean Hubble, MD⁴, Thomas Clinch, BS⁴, Fernando Pagan, MD⁵

¹Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, FL, USA

²USC School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

³Methodist Neuroscience Institute, Houston, TX, USA

⁴US WorldMeds LLC, Louisville, KY, USA

⁵Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

Підшкірна ін'єкція апоморфіну для лікування ранкової акінезії при хворобі Паркінсона

Резюме. Актуальність. У пацієнтів з руховими флуктуаціями, що є ускладненнями хвороби Паркінсона (ХП), частою є затримка періоду «включення» при використанні леводопи. Це відкрите дослідження спрямоване на те, щоб оцінити вплив апоморфіну на час до «включення» у пацієнтів із ХП із ранковою акінезією. **Матеріали та методи.** Популяція для оцінки безпеки становила 127 зарахованих пацієнтів, а популяція повного аналізу становила 88 пацієнтів. Пацієнти завершили 7-денний початковий період лікування леводопою, фіксуючи час до «включення» після кожної ранкової дози леводопи. Пацієнтам поступово підбирали дозу апоморфіну до оптимальної (2–6 мг) на фоні протибольової терапії три-метобензамідом. Апоморфін вводили щоранку протягом 7-денного періоду лікування, а час до «включення» фіксувався самостійно за допомогою щоденника. Первинна кінцева точка ефективності була представлена часом до «включення» під час лікування апоморфіном порівняно з початковим періодом лікування леводопою. Вторинні оцінки включали шкали загальних оцінок. Безпеку й переносимість визначали методом оцінки небажаних явищ (НЯ). **Результати.** Пацієнти, які отримували апоморфін, досягали середнього $\pm$ стандартне відхилення часу до «включення» $23,72 \pm 14,55$ хвилини, що вірогідно менше, ніж $60,86 \pm 18,11$ хвилини у тих, хто отримував леводопу ($P < 0,0001$). Про випадки відсутності відповіді на дозу (визначені як час до «включення» > 60 хвилини) частіше повідомлялося в групі леводопи порівняно з групою апоморфіну (46 % проти 7 % відповідно згідно із записами в щоденниках). Вторинні кінцеві результати підтверджували первинні результати ефективності, із значним покращанням під час періоду лікування апоморфіном порівняно з початковим періодом лікування леводопою (усі $P < 0,0001$). Найпоширенішими НЯ були нудота й запаморочення. Більшість пацієнтів, які достроково завершили участь у дослідженні через НЯ, вибули на етапі титрування дози. **Висновки.** Ін'єкції апоморфіну значно скорочували час до «включення» у пацієнтів із ХП, у яких спостерігалася затримка настання ефекту від ранкової дози леводопи, і добре переносилися більшістю пацієнтів. Після лікування апоморфіном у пацієнтів з ранковою акінезією, у яких були рухові флуктуації, спостерігалася швидке й стабільне скорочення часу до настання періоду «включення».

Ключові слова: апоморфін; хвороба Паркінсона; ранкова акінезія; леводопу

Розвиток рухових флуктуацій є ключовим обмеженням для тривалого лікування хвороби Паркінсона (ХП) за допомогою леводопи. Після розвитку рухових ускладнень деякі пацієнти можуть мати декілька епізодів «виключення» на день, а при прогресуванні захворювання кумулятивний щоденний час епізодів «виключення» може становити < 50 % від часу неспання пацієнта [1–3]. Тривалість від прийому леводопи до періоду «включення» часто може бути головною складовою загального добового часу періоду «виключення» [4–6]. Затримки періоду «включення» відображають

затримку абсорбції леводопи й подальшу затримку проходження гематоенцефалічного бар'єра. Це може бути наслідком затримки спорожнення шлунка (гастропарезу), наявності інтестинального пептиду, який конкурує з леводопою при абсорбції, надмірного розвитку мікрофлори і/або фармакодинамічних ефектів [6–8]. Тривала ранкова акінезія, під час якої пацієнти залишаються в стані «виключення» перед терапевтичною відповіддю на першу ранкову дозу леводопи, є звичайним клінічним проявом у пацієнтів із затримкою періоду «включення». Оскільки інтестинальний

пептид зазвичай не присутній при пробудженні, цілком імовірно, що тривала ранкова акінезія відображає затримку спорожнення шлунка або неправильно визначені фармакодинамічні фактори.

Звичайна пероральна допоміжна терапія до леводопи, що включає пероральні агоністи дофаміну, інгібітори моноаміноксидази (МАО) та інгібітори катехол-О-метилтрансферази (КОМТ), часто використовується для зменшення симптомів «виснаження» після закінчення ефекту дози. Однак, хоча ці методи лікування і скорочують загальний щоденний час періоду «виключення», у більшості пацієнтів період «виключення» залишається довготривалим, що може відображати затримку настання «включення», відсутність відповіді на дозу й субоптимальну відповідь «включення». Жодна така пероральна терапія не дає ефективного скорочення часу до появи ефекту леводопи [4–9]. Агоніст дофаміну, апоморфін, може бути введений у вигляді швидкої підшкірної ін'єкції, і, таким чином, на початок його дії не впливає ні гастропарез, ні порушення кишкової абсорбції. Кілька рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували, що в більшості пацієнтів із руховими флуктуаціями підшкірна ін'єкція апоморфіну забезпечує швидкий і надійний леводопаподібний ефект «включення» протягом 8–15 хвилин [10–12].

Метою цього дослідження було оцінити ефект підшкірної ін'єкції апоморфіну в пацієнтів із ХП із тривалою ранковою акінезією, пов'язаною із затримкою або нестабільним початком дії після першої ранкової дози леводопи.

Матеріали та методи

Це багатоцентрове відкрите дослідження фази IV підшкірних ін'єкцій апоморфіну в пацієнтів із ХП із ранковою акінезією, що виникає внаслідок затримки або нестабільного початку дії після перорального введення леводопи. Дослідження проводилось за підтримки US WorldMeds LLC у період із грудня 2012 року по квітень 2014 року на базі 12 дослідницьких центрів США. Воно проводилось відповідно до настанов належної клінічної практики; зведення федеральних правил США (CFR), що стосуються захисту людських істот (частина 50 CFR США 21); Нюрнберзького кодексу й Гельсінської декларації. Дослідження було схвалене всіма експертними радами установ-учасників, і всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь. Дослідження зареєстровано на ClinicalTrials.gov (NCT01770145).

Популяція дослідження

У це дослідження були включені дорослі пацієнти з ХП (> 18 років), які в даний час отримують терапію леводопою і в яких спостерігається ранкова акінезія. Пацієнти, які задовольняли критеріям, повинні були мати стадії від I до III за модифікованою шкалою Хен — Яра протягом періоду «включення» й отримувати оптимізовану терапію леводопою в постійній підтримуючій дозі протягом принаймні 4 тижнів. Ранкова акінезія була визначена як мінімальний час до «включення», який повідомлявся учасником дослідження,

протягом 45 хвилин або більше після отримання звичайної першої добової дози леводопи протягом мінімум 3 днів під час початкового 1-тижневого періоду згідно з щоденником. Пацієнти, які задовольняли критеріям, повинні були вміти адекватно диференціювати й описувати зміни в станах «включення» та «виключення». Ключові критерії виключення включали: використання антагоністів 5-HT₃, використання лікарських засобів для лікування гастропарезу (еритроміцин, цизаприд, метоклопрамід), історію поганого дотримання режиму лікування і/або подальшого спостереження, а також будь-які серйозні медичні чи психіатричні стани, які, на думку дослідників, зроблять участь у дослідженні небезпечною або ускладнять дотримання режиму лікування.

Дизайн дослідження

Скринінгове вікно < 5 днів було дозволене, щоб дослідники мали достатньо часу для визначення критеріїв включення (візит 1). Під час цього візиту були оцінені рухові функції за уніфікованою шкалою оцінки симптомів хвороби Паркінсона (UPDRS), коли пацієнти перебували в стані «найкращого включення». Після того як вони були включені в дослідження, пацієнти закінчили початковий 7-денний період, протягом якого, прийнявши звичайну першу дозу леводопи, вони записували в щоденник, який було надано, інформацію щодо свого рухового стану (тобто «включення» або «виключення») кожні 5 хвилин, поки не було досягнуто «включення» або поки не минув період 60 хвилин (тобто мала місце відсутність відповіді на дозу). Цей запис про щоденний час до настання періоду «включення» після регулярного запланованого прийому ранкової дози леводопи потім переглянули, щоб визначити, чи були дотримані критерії включення для ранкової акінезії. Якщо так, то наприкінці початкового періоду всі пацієнти починали протиблювальну терапію триметобензамідом (3 дні) і поверталися до клініки для титрування дози апоморфіну до визначення оптимальної дози (візит 2; протягом максимального періоду в 11 днів). Під час титрування збільшення дози було дозволене під час наступного спостережуваного в суб'єкта періоду «виключення», але не раніше ніж через 2 години після попередньої дози апоморфіну. Для оптимізації дози було дозволено максимум 3 візити до клініки (протягом 11 днів). Оптимальні дози були визначені в протоколі як доза апоморфіну, що досягає > 90 % від «найкращого включення» пацієнта (як було зафіксовано під час скринінгового візиту) протягом 15 хвилин після підшкірної ін'єкції апоморфіну і без нестерпних побічних ефектів. У США апоморфін доступний лише в концентрації 10 мг/мл, і розводити його не можна. Тому дозу 2 мг завжди вводять в об'ємі 0,2 мл, 3 мг — як 0,3 мл тощо.

Перед початковою ін'єкцією апоморфіну результати обстеження рухових функцій за UPDRS реєстрували в стані «виключення». Під час титрування доза апоморфіну поступово збільшувалася з кроком < 2 мг від початкової дози 2 мг (0,2 мл), поки кожен окремих учас-

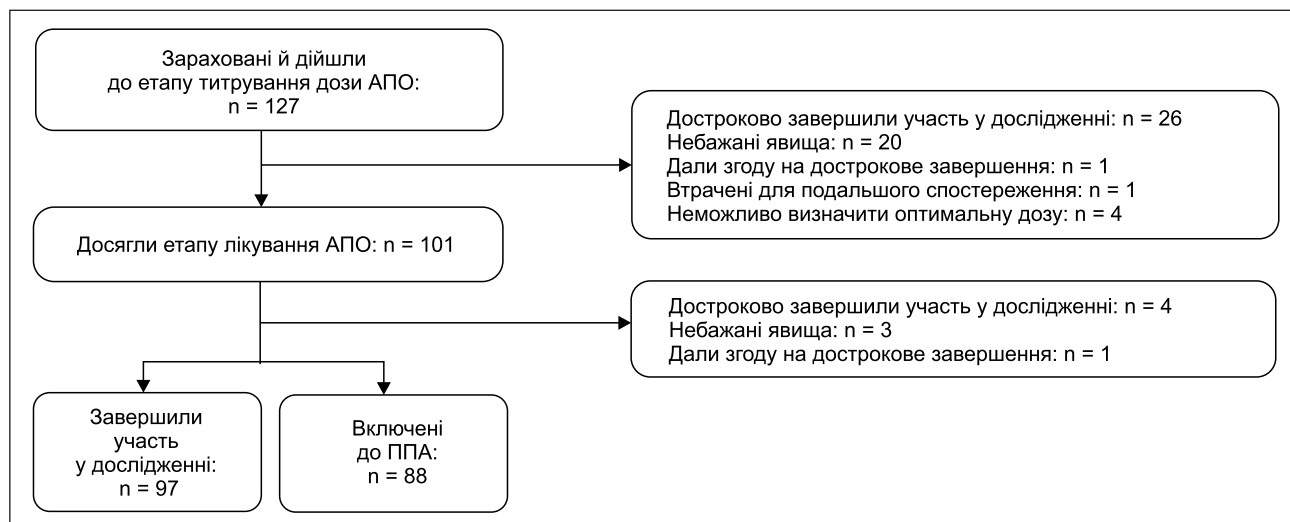


Рисунок 1. Розподіл учасників клінічного дослідження. До ППА були включені всі пацієнти, які відповідали критеріям включення й заповнили щоденники протягом щонайменше 5 із 7 днів у період лікування апоморфіном

Примітки: АПО — апоморфін.

ник не досяг оптимальної дози, але не перевищувала 6 мг (0,6 мл). Після визначення оптимальної дози пацієнти переходили до 7-денного періоду лікування, протягом якого їхня ранкова доза леводопи була замінена підшкірною ін'єкцією апоморфіну в той самий звичайний час, з подальшим записом рухових станів «включення» й «виключення» у щоденник з інтервалами в 5 хвилин. Усі інші лікарські засоби для лікування ХП (засоби, дози й терміни) залишалися незмінними під час дослідження. Після закінчення дослідження (протягом 2 днів після періоду лікування апоморфіном) пацієнти поверталися в клініку для остаточних оцінок (візит 3).

Оцінки

Використовуючи щоденник, пацієнти самостійно записували час до настання періоду «включення», відзначаючи «так» або «ні» кожні 5 хвилин до настання «включення» протягом перших 60 хвилин, після кожної ранкової дози леводопи протягом 7 днів початкової фази лікування леводопою і наступних ін'єкцій апоморфіну у фазу лікування протягом 7 днів. «Включення» було визначене як момент, коли пацієнт вперше відчув, що лікарський засіб працює; усі пацієнти проходили навчання щодо ведення щоденника й інтерпретації ними станів «включення» і «виключення», погоджуючи дані з дослідником протягом періоду скринінгу.

Дослідники й суб'єкти давали загальну клінічну оцінку тяжкості захворювання (CGI-S) і загальну оцінку тяжкості захворювання пацієнтом (PGI-S) відповідно та EuroQol (EQ-5D) (стосовно ранкової акінезії протягом попередніх 7 днів) перед отриманням першої дози апоморфіну під час візиту 2 і візиту 3. Стадію за модифікованою шкалою Хен — Яра й рухові функції за UPDRS версії 3.1 оцінювали під час візиту 1 у стані «найкращого включення», під час візиту 2 у стані «виключення» до першої ін'єкції

апоморфіну й через 15 хвилин після кожної дози апоморфіну (для виявлення оптимальної дози стану «включення»). Безпеку й переносимість оцінювали методом звітування про небажані явища (НЯ), вимірювання життєвих показників, неврологічних обстежень і фізикальних оглядів.

Статистичний аналіз

Аналізи ефективності проводили для популяції повного аналізу (ППА), визначеної як усі пацієнти, що були включені в дослідження, які зробили записи до щоденника протягом > 5 із 7 днів періоду лікування апоморфіном. Результати початкового періоду й результати безпеки оцінювали серед популяції для оцінки безпеки, яка включала всіх пацієнтів, які приймали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату.

Первинним кінцевим результатом для ефективності була зміна від початкового рівня в середньому добовому часі до настання періоду «включення» для леводопи відповідно до щоденника учасника. Для цілей аналізу відсутність відповіді на дозу була практично визначена як ненастання періоду «включення» протягом 60 хвилин відповідно до домашнього щоденника, а ці дані для відсутності відповіді на дозу були замінені на 100 хвилин. Ключовими вторинними результатами для ефективності були зміни показників CGI-S, PGI-S, EQ-5D-3L і візуальної аналогової шкали EQ-5D-3L (VAS) порівняно з початковими. Зміни стадії за модифікованою шкалою Хен — Яра й показників рухових функцій за UPDRS між станом «виключення» перед прийняттям апоморфіну та станом «включення» після прийняття апоморфіну (лише для оптимальної дози апоморфіну) також аналізували як вторинні змінні. Усі ефекти лікування були проаналізовані за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 1. Вихідні характеристики

Вихідні характеристики	ППА (N = 88)	Безпека (N = 127)
Чоловіки; n (%)	56 (63,6)	84 (66,1)
Вік (роки); середнє значення $\pm$ СВ	65,63 $\pm$ 10,14	65,20 $\pm$ 9,72
Тривалість ХП (роки); середнє значення $\pm$ СВ	11,63 $\pm$ 5,95	10,38 $\pm$ 5,74
Тривалість ранкової акінезії (роки); середнє значення $\pm$ СВ	4,53 $\pm$ 3,27	4,23 $\pm$ 2,71
Показник рухової активності за UPDRS (ON); середнє значення $\pm$ СВ	20,36 $\pm$ 9,71	20,05 $\pm$ 0,97
Тривалість лікування леводопою (місяці); середнє значення $\pm$ СВ	57,49 $\pm$ 85,49	52,09 $\pm$ 85,66
Добове дозування леводопи (мг); середнє значення $\pm$ СВ	841 $\pm$ 512	965 $\pm$ 990
Застосування додаткових препаратів; n (%)		
Агоністи дофамінових рецепторів	67 (76,1)	83 (65,4)
Інгібітори MAO-Б	45 (51,1)	59 (46,5)
Інгібітори КОМТ	42 (47,7)	51 (40,2)
Амантадин	22 (25,0)	28 (22,0)

Примітки: СВ — стандартне відхилення; ХП — хвороба Паркінсона; UPDRS — уніфікована шкала оцінки симптомів хвороби Паркінсона; MAO-Б — моноаміноксидаза Б; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

Результати

Розподіл учасників клінічного дослідження

До популяції для оцінки безпеки входили 127 за-рахований пацієнтів, і 97 пацієнтів завершили дослідження (рис. 1). ППА налічувала 88 (69 %) пацієнтів; 3 пацієнти не заповнили в щоденнику 5 із 7 необхідних днів протягом початкової фази лікування леводопою або апоморфіном, а 6 пацієнтів пізніше були вилучені з аналізу, оскільки вони не відповідали початковим критеріям включення щодо часу до настання періоду «включення» > 45 хвилин протягом 3 із 7 днів періоду лікування леводопою.

Початкові характеристики й оптимальні рівні дозування апоморфіну

Демографічна характеристика суб'єктів і початкові характеристики популяції для оцінки безпеки подані в табл. 1. Популяція ППА складалася переважно з осіб європеїдної раси, середній ($\pm$ стандартне відхилення (СВ)) вік 65,20 $\pm$ 9,72 року. Майже в половині (45,6 %) пацієнтів ХП була діагностована протягом < 10 років, середня $\pm$ СВ добова доза леводопи становила 965 $\pm$ 990 мг, і більшість пацієнтів отримували пероральні допоміжні лікарські засоби (агоністи дофаміну, інгібітори КОМТ і MAO-Б) (табл. 1). Оптимальний рівень дози апоморфіну був визначений як 2 мг у 25 пацієнтів (28,4 % ППА), 3 мг — у 12 пацієнтів (13,6 %), 4 мг — у 35 пацієнтів (39,8 %), 5 мг — у 12 пацієнтів (13,6 %) і 6 мг — у 4 пацієнтів (4,5 %). Середня доза апоморфіну в ППА становила 3,5 мг.

Оцінки ефективності

Пацієнти з ранковою акінезією, пов'язаною із затримкою початку дії пероральної терапії леводопи, мали швидке настання періоду «включення» після вве-

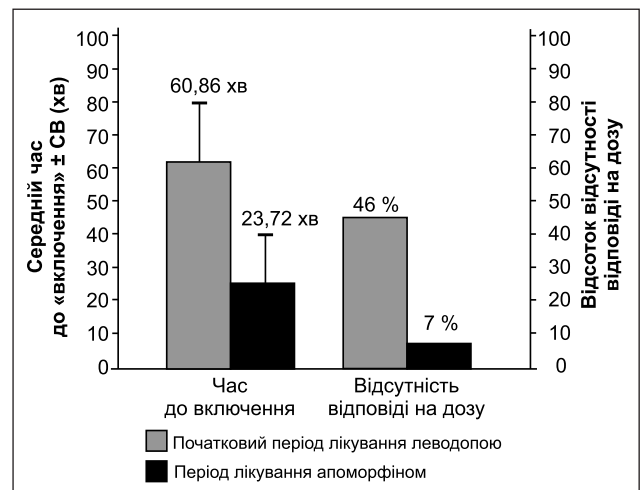


Рисунок 2. Час до «включення» й відсоток відсутності відповіді на дозу під час початкового періоду лікування леводопою і періоду лікування апоморфіном (ППА; n = 88). Пацієнти записували свій час до «включення» після прийому дози леводопи або апоморфіну в щоденнику кожні 5 хвилин, відзначаючи або «так», або «ні» до початку «включення» < 60 хвилин. Значення 100 було присвоєно часу до «включення» тих пацієнтів, які не повідомили про «включення» протягом 60 хвилин

дження апоморфіну. Середнє значення часу до настання періоду «включення» $\pm$ СВ зменшилось з 60,86 $\pm$ 18,11 хвилини на початковому етапі при терапії леводопою до 23,72 $\pm$ 14,55 хвилини наприкінці періоду лікування апоморфіном (зменшення на 37,14 $\pm$ 20,51 хвилини; $P < 0,0001$ порівняно з початковим рівнем) (рис. 2).

Час до настання періоду «включення» був високостабільним у фазі ін'єкції апоморфіну. Майже всі учасники (84 із 88; 95,5%) відмічали зменшення часу до настання періоду «включення». Хоча повідомлялося

про випадки відсутності відповіді на дозу (прагматично визначену як час до настання періоду «включення» > 60 хвилин) для 144 із 310 (46 %) записів у щоденниках протягом початкового тижня лікування леводопою, вони набагато рідше спостерігалися при ін'єкціях апоморфіну (20 із 307 (7 %) записів у щоденниках протягом тижня лікування апоморфіном).

Вторинні кінцеві результати, що оцінюють показники якості життя й показники за шкалами загальних оцінок (показники CGI-S, PGI-S, оцінки індексу EQ-5D-3L і показники EQ-5D VAS), підтверджували первинні результати ефективності з послідовними й статистично значущими змінами від початкового періоду лікування

леводопою до періоду лікування апоморфіном (табл. 2). Об'єктивні оцінки рухової функції підтвердили, що підшкірні ін'єкції апоморфіну значно покращують рухову функцію, виходячи зі зменшення стадії за модифікованою шкалою Хен — Яра та покращення показників рухових функцій за UPDRS.

Безпека та переносимість

Під час проведення дослідження апоморфіну нові проблеми безпеки не спостерігалися. НЯ, що виникали на рівні > 5 % у популяції для оцінки безпеки, були нудота (26,8 %), запаморочення (16,5 %), позіхання (10,2 %), сонливість (7,9 %), гіпотензія (7,9 %) і блюван-

Таблиця 2. Вторинні змінні ефективності (ППА)

Змінні ефективності	ППА (n = 88)
Загальна клінічна оцінка тяжкості захворювання	
Показник початкового періоду лікування леводопою	4,26 ± 0,92
Показник періоду лікування апоморфіном	3,73 ± 0,93
Лікувальний ефект	0,53 ± 0,92
Значення Р	P < 0,0001
Загальна оцінка тяжкості захворювання пацієнтом	
Показник початкового періоду лікування леводопою	4,34 ± 0,99
Показник періоду лікування апоморфіном	3,37 ± 1,30
Лікувальний ефект	0,98 ± 1,53
Значення Р	P < 0,0001
EQ-5D візуальна аналогова шкала (VAS)	
Показник початкового періоду лікування леводопою	50,38 ± 21,28
Показник періоду лікування апоморфіном	65,67 ± 20,86
Лікувальний ефект	15,28 ± 22,11
Значення Р	P < 0,0001
Оцінка індексу EQ-5D-3L	
Показник початкового періоду лікування леводопою	3,430 ± 1,510
Показник періоду лікування апоморфіном	2,18 ± 1,60
Лікувальний ефект	1,11 ± 1,72
Значення Р	P < 0,0001
Стадії за Хен — Яром	
Показник до введення апоморфіну (період «виключення»)	2,79 ± 0,66
Показник через 15 хвилин після введення апоморфіну (період «включення»)	2,31 ± 0,54
Лікувальний ефект	0,48 ± 0,58
Значення Р	P < 0,0001
Показник рухової активності за UPDRS	
Показник до введення апоморфіну (період «виключення»)	35,53 ± 9,79
Показник через 15 хвилин після введення апоморфіну (період «включення»)	17,32 ± 8,81
Лікувальний ефект	18,22 ± 8,80
Значення Р	P < 0,0001

Примітки: АПО — апоморфін; ППА — популяція для повного аналізу; CGI-S — загальна клінічна оцінка тяжкості захворювання; PGI-S — загальна оцінка тяжкості захворювання пацієнтом; UPDRS — уніфікована шкала оцінки симптомів хвороби Паркінсона.

ня (7,1 %). Нудота, блювання й гіпотензія були також найбільш поширеними НЯ, які призвели до припинення лікування (табл. 3). Більшість (20 із 23) пацієнтів, які припинили лікування через НЯ, зробили це у фазі титрування дози. Більшість НЯ були легкого або помірного ступеня тяжкості. Одинадцять випадків НЯ тяжкого ступеня були зареєстровані в 6 пацієнтів: блювання ($n = 2$), гіпотензія ($n = 2$), запаморочення, холодний піт, біль у вухах, біль у щелепі, зниження рухливості, втрата свідомості й синкопе (усі $n = 1$). Тільки один пацієнт з-поміж них повідомив про «втрату свідомості» та «синкопе»; у цього ж пацієнта були блювання, запаморочення й гіпотензія, вказані як тяжкі (але не серйозні) НЯ. Повідомлялося, що ці НЯ з'являються через 15–20 хвилин після введення початкової дози 2 мг апоморфіну у фазі титрування, також цей пацієнт не продовжив участі в дослідженні.

Обговорення

Результати цього відкритого дослідження демонструють, що ін'єкція апоморфіну значно скорочувала час до «включення» в пацієнтів з пізніми стадіями ХП, які мають ранкову акінезію в результаті відстроченого початку ефекту або відсутності ефекту від ранкової дози леводопи, а також що апоморфін добре переносився більшістю пацієнтів. У цих пацієнтів спостерігався тривалий час до «включення» після ранкової дози леводопи — у середньому година. Скорочення часу до «включення» (в середньому на 37,14 хвилини) було клінічно значущим, про що свідчать істотні підвищення зроблених пацієнтами оцінок якості життя та загальних оцінок стану.

Ранкова акінезія часто згадується як одне з перших ускладнень леводопи, яке пацієнт відчуває при пробудженні [13]. Обсерваційне дослідження, проведене в Європі, показало, що при опитуванні пацієнтів із ХП щодо їхньої ранкової активності < 60 % пацієнтів повідомили про періоди «виключення» рано-вранці [14]. Однак, незважаючи на таку високу поширеність ранкової акінезії, результати цього дослідження показують, що вона часто залишається погано розпізнаною і недостатньо лікованою, незважаючи на часте застосування пероральних допоміжних препаратів. Пацієнти відчували ранкову акінезію в середньому протягом 4 років, хоча фахівці з розладів руху лікували всіх пацієнтів, і більшість отримувала допоміжну терапію агоністами дофамінових рецепторів, інгібіторами КОМТ і/або інгібіторами МАО-Б.

Після прийому першої ранкової дози леводопи протягом 7-денного початкового періоду > 40 % пацієнтів повідомляли про щонайменше одну відсутність відповіді на дозу, яка на практиці визначалася як нездатність до «включення» протягом 60 хвилин після введення дози. Це, ймовірно, відображає затримку спорожнення шлунка й надходження леводопи до проксимального відділу кишечника, де леводопа абсорбується (при пробудженні в кишечнику низька ймовірність присутності інтестинального пептиду). Також існує інформація, що при більш повільному спорожненні шлунка більша

Таблиця 3. Небажані явища, які призвели до припинення лікування (популяція для оцінки безпеки)

НЯ*	Частота; n (%) (N = 127)
Усі	23 (18,1)
Гіпотензія	8 (6,3)
Нудота	7 (5,5)
Блювання/позиви до блювання	7 (5,5)
Запаморочення	7 (5,5)
Позіхання	3 (2,4)
Ортостатична гіпотензія	3 (2,4)
Синкопе**	2 (1,6)
Гіпергідроз	2 (1,6)
Припливи	1 (0,8)
Сплутаність свідомості	1 (0,8)
Сонливість	1 (0,8)
Втрата свідомості**	1 (0,8)
Дискінезія	1 (0,8)
Падіння	1 (0,8)
Стомлюваність	1 (0,8)
Нечіткість зору	1 (0,8)

Примітки: * — для пацієнтів, які не змогли перенести дозу 2 мг під час титрування, могло бути більше від однієї причини припинення лікування; ** — один пацієнт, який отримав одну дозу 2 мг апоморфіну, повідомив про «втрату свідомості» та «синкопе»; у цього ж пацієнта також спостерігалися блювання, запаморочення й гіпотензія, зазначені як тяжкі НЯ, що призвели до припинення лікування; НЯ — небажані явища.

кількість леводопи може метаболізуватися в дофамін шляхом амінокислотного декарбоксилювання в слизовій оболонці шлунка [7].

Поширеність відсутності відповіді на дозу була несподівано високою, тому подальше вивчення частоти відсутності відповіді на дозу леводопи в пацієнтів із руховими флуктуаціями є виправданим. Випадки відсутності відповіді на дозу траплялися набагато рідше при лікуванні апоморфіном, а середній час до «включення» після підшкірної ін'єкції апоморфіну становив близько 24 хвилин, що вказує на те, що в основі відсутності відповіді на дозу може бути шлунково-кишкова дисфункція. Майже всі пацієнти (95,5 %) показали скорочення часу до «включення», що відображає частоту відповідей 95 % у попередніх дослідженнях [10]. Також була встановлена надійність впливу апоморфіну на рухову активність зі значним покращенням за шкалою Хен — Яра і показників рухової активності за UPDRS, паралельно до дії леводопи. Хоча це й не оцінювалося безпосередньо, покращання ранкової акінезії, мабуть, має клінічне значення для пацієнтів і дозволяє їм, наприклад, більш безпечно вставати з ліжка, виконувати свої звичайні ранкові заняття й продовжувати свій день.

Дійсно, цікаво те, що пацієнти послідовно оцінювали вихідний ступінь тяжкості захворювання як «гірший» і ступінь покращання їхнього стану під час лікування як «значніший» порівняно із загальною оцінкою тяжкості захворювання, виконаною дослідником. Це свідчить про те, що пацієнти вважають ранкову акінезію більш серйозною проблемою, ніж може бути визнано на даній час у клінічній практиці.

Не було зареєстровано жодних нових НЯ під час фази титрування дози апоморфіну або на іншому етапі дослідження. Слід зазначити, що 7 із 20 пацієнтів, які припинили лікування через НЯ у фазі титрування, не могли переносити дозу 2 мг. Більше того, половина пацієнтів ($n = 10$), які припинили лікування через НЯ, зробили це тільки через один побічний ефект, що вказує на значущість побічного ефекту з точки зору НЯ. Побічні ефекти не були очевидні у звітах про ефективність; результати в популяції для оцінки безпеки були аналогічними тим, які спостерігалися в популяції для повного аналізу (значущість усіх результатів була на рівні 5 %). Як і слід було очікувати, найчастішими причинами припинення лікування були нудота, блювання й гіпотензія. Дослідження триметобензаміду для контролю нудоти й блювання під час початку та при продовженні лікування апоморфіном шляхом підшкірного введення показало, що в 16 % пацієнтів, які отримували триметобензамід, попередньо спостерігалися нудота та/або блювання в період титрування дози апоморфіну [15].

Обмеження цього дослідження включають відкритий дизайн і прагматичне визначення відсутності відповіді на дозу, за яким усім пацієнтам, у яких не відбулося «включення» протягом 60 хвилин, присвоювалося значення часу до «включення» 100 хвилин. Це було довільно обране значення, і, можливо, цей метод підстановки міг призвести до переоцінки середнього часу до «включення» леводопи (якщо в пацієнтів відбувалося «включення» протягом 60–100 хвилин) або, навпаки, до недооцінки (якщо в пацієнтів відбувалося «включення» через > 100 хвилин). Дослідження було розробле-

но для оцінки часу настання відповіді на апоморфін у пацієнтів з ранковою акінезією і не повністю відображає клінічну практику, у якій переривчасті підшкірні ін'єкції апоморфіну можуть бути додані до перорального лікування ХП протягом дня [16]. Дійсно, пацієнти з ранковою акінезією можуть отримувати користь від комбінації підшкірної ін'єкції апоморфіну (для швидкого полегшення) з пероральним прийомом леводопи (для тривалішого ефекту). Нарешті, дослідження проводилося в умовах маркування в США і тому може не повністю відображати клінічну ситуацію в інших країнах. Наприклад, у Європі ліцензовані вищі дози < 10 мг апоморфіну, а домперидон вважається кращим засобом профілактики блювання для одночасного застосування з апоморфіном, але він недоступний у Сполучених Штатах [16]. Альтернативні системи доставки леводопи або апоморфіну можуть також зменшити період до «включення» під час таких випадків, як ранкова акінезія, але вони не зареєстровані для використання в Сполучених Штатах.

Отже, було виявлено, що підшкірні ін'єкції апоморфіну забезпечують швидке й надійне «включення» для пацієнтів з ранковою акінезією, мабуть, у результаті уникнення шлунково-кишкової доставки й абсорбції. На додаток до запобігання епізодам «виключення» ін'єкції апоморфіну мають клінічне значення для зменшення перших проявів ранкової акінезії, забезпечуючи швидке й надійне «включення» при застосуванні під час пробудження.

Друкується зі скороченнями

Список літератури знаходиться в Представництві компанії «ЕБЕР Нейро Фарма».

Опубліковано компанією Wiley Periodicals, Inc. від імені Міжнародного товариства хвороби Паркінсона та рухових розладів 25 травня 2016 року на сайті Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI:10.1002/mdc3.12350 ■

Stuart Isaacson, MD¹, Mark Lew, MD², William Ondo, MD³, Jean Hubble, MD⁴, Thomas Clinch, BS⁴, Fernando Pagan, MD⁵

¹Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, FL, USA

²USC School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

³Methodist Neuroscience Institute, Houston, TX, USA

⁴US WorldMeds LLC, Louisville, KY, USA

⁵Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

Подкожная инъекция апоморфина для лечения утренней акинезии при болезни Паркинсона

Резюме. Актуальность. У пациентов с двигательными флуктуациями, являющимися осложнениями болезни Паркинсона (БП), частой является задержка периода «включения» при использовании леводопы. Это открытое исследование направлено на то, чтобы оценить влияние апоморфина на время до «включения» у пациентов с БП с утренней акинезией. **Материалы и методы.** Популяция для оценки безопасности составляла 127 зачисленных пациентов, а популяция полного анализа составила 88 пациентов. Пациенты завершили 7-дневный начальный период лечения леводопой, фиксируя

время до «включения» после каждой утренней дозы леводопы. Пациентам постепенно подбирали дозу апоморфина до оптимальной (2–6 мг) на фоне противорвотной терапии триметобензамидом. Апоморфин вводили каждое утро в течение 7-дневного периода лечения, а время до «включения» фиксировалось самостоятельно с помощью дневника. Первичная конечная точка эффективности была представлена временем до «включения» во время лечения апоморфином по сравнению с начальным периодом лечения леводопой. Вторичные оценки включали шкалы общих оценок. Безопасность и

переносимость определяли методом оценки нежелательных явлений (НЯ). **Результаты.** Пациенты, получавшие апоморфин, достигали среднего $\pm$ стандартное отклонение времени до «включения» $23,72 \pm 14,55$ минуты, что достоверно меньше, чем $60,86 \pm 18,11$ минуты у тех, кто получал леводопу ($P < 0,0001$). О случаях отсутствия ответа на дозу (определяемые как время до «включения» > 60 минут) чаще сообщалось в группе леводопы по сравнению с группой апоморфина (46 % против 7 % соответственно согласно записям в дневниках). Вторичные конечные результаты подтверждали первичные результаты эффективности со значительным улучшением во время периода лечения апоморфином по сравнению с начальным периодом лечения леводопой (все $p < 0,0001$). Наиболее

распространенными НЯ были тошнота и головокружение. Большинство пациентов, которые досрочно завершили участие в исследовании из-за НЯ, выбыли на этапе титрования дозы. **Выводы.** Инъекции апоморфина значительно сокращали время до «включения» у пациентов с БП, у которых наблюдалась задержка наступления эффекта от утренней дозы леводопы, и хорошо переносились большинством пациентов. После лечения апоморфином у пациентов с утренней акинезией, у которых были двигательные флуктуации, наблюдалось быстрое и стабильное сокращение времени до наступления периода «включения».

Ключевые слова: апоморфин; болезнь Паркинсона; утренняя акинезия; леводопы

Stuart Isaacson, MD¹, Mark Lew, MD², William Ondo, MD³, Jean Hubble, MD⁴, Thomas Clinch, BS⁴, Fernando Pagan, MD⁵

¹Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, FL, USA

²USC School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

³Methodist Neuroscience Institute, Houston, TX, USA

⁴US WorldMeds LLC, Louisville, KY, USA

⁵Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

Apomorphine subcutaneous injection for the management of morning akinesia in Parkinson's disease

Abstract. Background. In patients with motor fluctuations complicating Parkinson's disease (PD), delays in time-to-ON with levodopa are common. This open-label study aimed to assess the effect of apomorphine on time-to-ON in PD patients with morning akinesia. **Methods.** The safety population included 127 enrolled patients, and the full analysis set (FAS) included 88 patients. Patients completed a 7-day levodopa baseline period recording their time-to-ON following each morning dose of levodopa. Patients were titrated to an optimal dose of apomorphine (2–6 mg) while taking trimethobenzamide antiemetic therapy. Apomorphine was injected each morning for a 7-day treatment period and time-to-ON was self-recorded in 5-minute blocks. The primary efficacy variable was time-to-ON in the apomorphine treatment period versus the baseline levodopa period. Secondary assessments included and global impression scales. Safety and tolerability were assessed through adverse events (AEs). **Results.** Patients receiving apomorphine achieved

mean $\pm$ standard deviation time-to-ON 23.72 ± 14.55 minutes, reduced from 60.86 ± 18.11 minutes with levodopa ($P < 0.0001$). Dose failures (defined as time-to-ON > 60 minutes) were more commonly reported with levodopa versus apomorphine (46 % vs. 7 % of diary entries, respectively). Secondary endpoints supported the primary efficacy findings, with significant improvements from levodopa baseline to apomorphine treatment period (all $P < 0.0001$). The most common AEs were nausea and dizziness. Most patients who discontinued because of AEs did so in the titration phase. **Conclusions.** Apomorphine injections significantly reduced time-to-ON in PD patients experiencing delayed onset of their morning levodopa dose, and was well tolerated in most patients. After apomorphine treatment, fluctuating patients with morning akinesia experienced rapid and reliable improvement of time-to-ON.

Keywords: apomorphine; Parkinson's disease; morning akinesia; levodopa

США отримали права на препарат Арлеверт®

Міжнародна компанія Castle Creek Pharmaceuticals (США), яка спеціалізується на розробці інноваційних засобів для лікування пацієнтів з патологією голови та шиї, дерматологічними захворюваннями, а також іншими клінічними станами, отримала від компанії Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG (Німеччина) ексклюзивні права на використання препарату Арлеверт® у Сполучених Штатах Америки.



«Це велика честь — зареєструвати Арлеверт® у США. Наша мета — застосовувати Арлеверт у США, спираючись на європейський досвід досліджень ефективності, переносимості й безпеки, отриманий більше ніж на 11 мільйонах пацієнтів».

Доктор Грег Лічолай, президент і головний менеджер з наукових питань компанії «Кестл Крік Фармацевтикалз» (Dr. Greg Licholay, President and Chief Scientific Officer at Castle Creek Pharmaceuticals, <https://som.yale.edu/faculty/gregory-p-licholai>)



«Я безмежно щаслива, що можливість лікування Арлевертом, яка є в усьому світі, відтепер буде доступна і в Сполучених Штатах Америки».

Сьюзен Чандразекхар, президент Американської академії отоларингології і хірургії голови та шиї (Sujana Chandrasekhar, President of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, <https://www.entandallergy.com/doctor/chandrasekhar>)

Експертна думка



Євгеній Володимирович Андрєєв, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ)

їх ефективність у складі препарату Арлеверт®. Можна говорити про зворотну залежність «доза — ефект» щодо цинаризину й дименгідринату у складі препарату Арлеверт®. Це позитивно впливає на ефективність і безпечність препарату.

Захворювання, що призводять до виникнення головокружіння, є дуже різними як за етіологією, так і за ло-

калізацією процесу. У більшості — 80 % випадків — має місце судинна, цереброваскулярна або серцева етіологія. За даними дослідження Volker Otto (2008), Арлеверт® ефективно, у 3,8 раза краще за бетастин, усуває запаморочення, асоційоване з транзиторними ішемічними подіями у вертебробазиллярному басейні. Переносимість лікування препаратом Арлеверт® була оцінена як «дуже добра» і «добра» в 91 % випадків.

Для бетастину цей показник становив 73 %, для плацебо — 82 %.

Нещодавнє масштабне дослідження, виконане Arne-Wulf Scholtz (Cinnarizine and dimenhydrinate in the treatment of vertigo in medical practice. Wien Klin. Wochenschr. 2016. 128. 341-347), також підтвердило ефективність лікування препаратом Арлеверт®, але вже при всьому спектрі патології, що зустрічається в медичній практиці лікарів Німеччини 85 % пацієнтів відповіли на лікування «добре» і «дуже добре».

Незначне покращання зафіксовано ще у 13 % пацієнтів.

У практиці сімейного лікаря, терапевта або кардіолога Арлеверт® має переваги через свою високу ефективність незалежно від типу вестибулярних розладів, добру переносимість і потужний вегетостабілізуючий ефект, що проявляється усуненням супутніх нудоти, блювання, пітливості тощо.

<https://www.thepharmaletter.com/article/castle-creek-gains-us-rights-to-vertigo-treatment-arlevert> ■

УДК 616.832-009.54-053.2-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218246>

Свистільник В.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Сучасні діагностичні аспекти спінальних м'язових атрофій і стратегії лікування в дітей

Резюме. У статті наведені сучасні дані про особливості діагностики спінальних м'язових атрофій (СМА) в дитячому віці. Показано, що мутації гена виживання мотонейронів обумовлюють недостатній синтез відповідного білка, що виявляється критичним для виживання мотонейронів і призводить до їх дегенерації з розвитком системних уражень у вигляді прогресуючої м'язової слабкості, м'язової гіпотонії, атрофії м'язів, проксимальних симетричних м'яких парезів, втратою пацієнтом моторних функцій, розвитком бульбарного синдрому, парадоксального черевного дихання, ураження серцево-судинної, дихальної системи, кісткової тканини і внутрішніх органів. Отже, своєчасно проведене генетичне обстеження підтверджує клінічний діагноз СМА і забезпечує ранню діагностику й призначення адекватної терапії таким хворим. Більше того, лікування СМА згідно із сучасними стандартами, у тому числі із залученням нових препаратів хворобомодифікуючої терапії, здатне уповільнити прогресування й стабілізувати перебіг захворювання.

Ключові слова: спінальна м'язова атрофія; прогресуюча м'язова слабкість; хворобомодифікуюча терапія

Нервово-м'язові хвороби — це гетерогенна група захворювань, провідним клінічним симптомом яких є ураження м'язів [1, 2, 4]. Прогресуючі м'язові дистрофії в структурі нервово-м'язових хвороб становлять 33 %, і всі форми належать до рідкісних хвороб (< 5 : 10 000). Загальна частота нервово-м'язових хвороб становить 16 на 10 000 населення.

Форми прогресуючих м'язових атрофій:

— первинні: генетично обумовлене ураження м'язів (прогресуючі м'язові атрофії);

— вторинні, або нейрогенні, при яких атрофії м'язів виникають унаслідок генетично обумовленого ураження периферичного рухового нейрона (аміотрофії).

Спінальна м'язова атрофія — це прогресуюче тяжке захворювання, обумовлене мутацією гена виживання мотонейронів (survival of motor neurons (SMN)), при якому відбувається ураження клітин передніх рогів спинного мозку й рухових ядер черепно-мозкових нервів і порушення функції багатьох органів і систем [8, 10].

Існує дві копії гена виживання мотонейронів: SMN1 і SMN2.

У нормі два гени SMN кодують синтез білка виживання мотонейронів. У пацієнтів із СМА ген SMN частково або повністю відсутній на 5-й парі хромосом.

У патогенезі СМА відіграє роль мутація гена SMN1 в екзоні 7, що знаходиться на 5-й парі хромосом і відповідає за синтез протеїну виживання мотонейронів.

Встановлено, що СМА обумовлена зниженням рівня білка SMN (протеїну, що забезпечує виживання мотонейронів) через мутації: делеції або точкові мутації в гені виживання мотонейронів SMN1 [3, 8, 13].

Ген SMN1 відповідальний за синтез 100 % структурно-повноцінного білка. Ген SMN2 виробляє лише до 10 % повноцінного білка, необхідного для синтезу нормальної структури мотонейронів. Отже, у здорових людей ген SMN1 забезпечує продукцію всього необхідного організму білка SMN. Однак у хворих зі СМА синтезується до 90 % низькофункціонального нестабільного білка SMN і тільки незначна кількість функціонально повноцінного білка SMN. Фактично організм хворого на СМА використовує лише резервний ген SMN2 [3].

Мутації даного гена призводять до недостатнього рівня відповідного білка, що є критичним для виживання мотонейронів і негативно впливає на периферичні органи й тканини. Критичний рівень білка SMN1 призводить до дегенерації альфа-мотонейронів, які розташовані в передніх рогах спинного мозку, що обумовлює прогресуючу м'язову денервацію, слабкість і атрофію скелетних м'язів з наступною втратою пацієнтом рухових функцій [3, 13].

Клінічно захворювання проявляється поступовим розвитком симетричних млявих парезів з атрофією поперечносмугастих та інших груп м'язів зі значним порушенням їх функцій [1, 2, 4, 5]. Поширеність СМА у світі становить 1–2 на 100 000 населення. Носієм даного захворювання є кожна 40-ва — 60-та людина. У середньому 1 з 11 000 дітей народжується зі СМА.

Важливо відмітити системність ураження мотонейронів спинного мозку, рухових ядер черепно-мозкових нервів, поперечносмугастих і дихальних м'язів, міокарда, кісткової і хрящової системи, кровоносних судин, внутрішніх органів [6, 7, 8, 15–22].

Білок SMN експресується у всіх еукаріотичних клітинах і є присутнім як у їх ядрах, так і в цитоплазмі. Білок SMN впливає на численні клітинні процеси, у тому числі:

- підтримку цитоскелета й гомеостазу клітин;
- утворення рибонуклеопroteїну, сплайсинг матричної РНК (мРНК), транскрипцію і транспорт мРНК;
- виживанні клітин [7, 15, 21].

Якщо рівень білка SMN падає до критичного, спостерігаються розлади в роботі багатьох органів; більше того, надзвичайно низький рівень білка SMN призводить до загибелі ембріонів.

В експериментальних моделях СМА досліджували вплив низького рівня білка SMN у скелетній мускулатурі мишей шляхом вибіркового виснаження даного білка лише в цій тканині при інтактних мотонейронах. Визначено, що стійкий низький рівень білка SMN у м'язах призводив до порушень структури і функції м'язових фібрил [7, 8, 16].

У хворих зі СМА активно вивчалася роль білка SMN у розвитку серцево-судинних розладів. Так, у дослідженні Khayrullina et al. оцінювали функцію кардіоміоцитів у експериментальних і клінічних моделях в умовах дефіциту білка SMN. У SMN-дефіцитних мишей відмічались порушення функції серцево-судинної системи на ранній стадії захворювання, значне підвищення маркерів серцевої недостатності (натрійуретичний пептид тощо), помітне уповільнення релаксації кардіоміоцитів і засвоєння Ca^{2+} [7, 17]. Зниження рівня білка SMN у кардіоміоцитах пацієнтів також сповільнювало зворотне засвоєння кальцію, а відновлення цього рівня прискорило процес захвату кальцію. Клінічні наслідки таких порушень спостерігалися практично в усіх пацієнтів зі СМА. Зміни серцевої діяльності включали: розширений правий шлуночок,

передсердя й дефекти міжшлуночкової перегородки, гіпоплазію лівих відділів серця. Серед хворих з 1 копією гена SMN2 75 % пацієнтів мали серцеві вади, 50 % — певні структурні порушення серцевого розвитку. У пацієнтів зі СМА 2-го і 3-го типу часто виявлялися порушення серцевого ритму, ознаки збільшення передсердь і гіпертрофії шлуночків, ураження міокарда (у вигляді аномальних q-хвиль, зміни інтервалу ST на електрокардіограмі) [7, 18, 21].

Крім безпосереднього впливу на структуру і функції серцевого м'яза виявлені суттєві розлади судинної системи в немовлят зі СМА, зокрема низька перфузія дистального відділу кінцівок, у тому числі випадки дигітального некрозу дистальних фаланг [7, 12].

Вивчений вплив дефіциту білка SMN на функції кишечника, підшлункової залози, печінки й нирок [11].

У дослідженнях Bowerman et al. визначена важлива роль білка SMN у розвитку острівців підшлункової залози й метаболізмі глюкози. В експериментальних моделях показано, що дефіцит білка SMN пов'язаний з підвищеною кількістю й аномальною локалізацією глюкагонопродукуючих α -клітин і зменшенням кількості β -клітин, що виробляють інсулін в острівцях підшлункової залози та визначають підвищену печінкову чутливість до інсуліну й глюкагону. Ці дані пояснюють підвищений рівень глюкагону в крові при нормальному рівні інсуліну й розвиток кетоацидозу в пацієнтів зі СМА. У пацієнтів зі СМА 2-го і 3-го типу зареєстровані порушення толерантності до глюкози й випадки діабету, що потребували медикаментозного лікування [7, 8, 19, 21].

У пацієнтів зі СМА виявлялася підвищена схильність до дисліпідемії, холестеринемії і стеатозу печінки. За даними літератури, дисліпідемія зустрічається в 37 % дітей зі СМА. Зустрічаються повідомлення про те, що порушення печінкових функцій виявляються першими в пацієнтів зі СМА [7, 8, 20].

Вважають, що гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, розлади моторики шлунково-кишкового тракту й травлення у хворих зі СМА пов'язані з аномалією іннервації гладкої мускулатури кишечника, його хронічною судинною недостатністю і зменшенням кількості ворсинок унаслідок дефіциту білка SMN [7, 8, 21].

Низький рівень білка SMN призводить до порушення стану нирок у пацієнтів зі СМА. У когортному дослідженні зразків нирок, взятих при автопсії в 13 дітей зі СМА 1-го типу, виявлені медулярні кальцифікати й знижений рівень білка SMN [7, 8, 22].

Білок SMN впливає на стан і щільність кісткової і хрящової тканини, взаємодіючи з факторами стимуляції остеокластів. Системність уражень при СМА виявляється також у формі ускладнень, таких як сколіози, деформації грудної клітки, пневмонії [9–12, 14]. Дихальна недостатність, що розвивається вна-

Таблиця 1. Класифікація спінальних м'язових атрофій за ступенем тяжкості (за Zerres)

Тип	Характеристика рухових функцій на момент дебюту	Середній вік дебюту хвороби
I	Пацієнт не може сидіти без підтримки	0–10 місяців
II	Пацієнт може сидіти без підтримки, однак не може ходити	0–18 місяців
IIIa	Пацієнт може ходити з підтримкою	3–30 місяців
IIIb	Пацієнт може ходити без підтримки	3–24 роки
IV	Пацієнт ходить без підтримки	3–54 роки

слідок низького респіраторного кліренсу, призводить до рекурентних респіраторних інфекцій. При СМА відбуваються не тільки рухові, але й бульбарні розлади, що обумовлюють порушення ковтання і значною мірою підвищують ризик аспірації в таких хворих.

Існують такі типи СМА:

— I тип хвороби (Вердніга — Гоффмана) — найбільш тяжкий, має місце в 60 % пацієнтів зі СМА. Характеризується раннім початком у віці дитини до 6 місяців, тяжким перебігом і завершується летально до 2 років. Швидкий розвиток проксимальних симетричних млявих парезів, бульбарного синдрому, поява фібриляцій, втрата навиків моторного розвитку дитини, м'язова гіпотонія, слабкість міжреберних м'язів призводять до пароксизмального черевного дихання;

— II тип (хвороба Дубовіца) має більш пізній початок — у віці 6–18 місяців, відзначається менш тяжким перебігом. Симптоми симетричного млявого проксимального парезу, бульбарного синдрому й дихальної недостатності розвиваються більш повільно й призводять до загибелі дитини в більш старшому віці;

— III тип (ювенільна форма Кугельберга — Веландера) дебютує у віці після 2 років. Перебіг більш доброякісний, нерідко супроводжується появою псевдогіпертрофії литкових м'язів;

— IV тип виявляється в дорослому віці й характеризується повільно прогресуючим перебігом протягом тривалого періоду часу.

Класифікація СМА за ступенем тяжкості (за Zerres) заснована на віці дебюту хвороби й досягнутих пацієнтом рухових навиків на момент дебюту СМА [4] (табл. 1).

З урахуванням особливостей перебігу СМА I типу тривалість життя дітей із даним типом захворювання в середньому становить [7]:

- до віку 8 місяців — 50–75 %;
- до віку 13 місяців — 50 %;
- до віку 21 місяць — 25 %.

На сьогодні стандарт надання допомоги дітям зі СМА включає мультидисциплінарний підхід із залученням до контролю перебігу захворювання різних фахівців, що є ключовим елементом у лікуванні пацієнтів зі СМА [7, 8, 10].

Згідно із сучасним стандартом, допомога дітям зі СМА передбачає:

— клінічне обстеження, що поряд з генетичним тестуванням, а саме призначенням мультиплексної лігазної ампліфікації ДНК-зондів (MLPA), кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR), секвенуванням наступного покоління (NGS), дозволяє підтвердити діагноз;

— респіраторну підтримку (навчання батьків щодо використання мішка Амбу, засоби для стимуляції в дитини відкашлювання, призначення мануальної фізіотерапії грудної клітки, використання неінвазивної вентиляції легень, за необхідності в умовах стаціонару — застосування BiPAP);

- контроль за харчуванням дитини;
- контроль за серцево-судинною, кістковою і хрящовою системами;
- реабілітацію: фізіотерапевтичні методи лікування і психологічну допомогу;
- ортопедичний догляд (профілактика і терапія контрактур, деформацій грудної клітки);
- фармакотерапію;
- екстрену й невідкладну допомогу;
- паліативну допомогу.

Надзвичайно важливими для пацієнтів зі СМА також є організація і проведення профілактичної імунізації від грипу.

Своєчасно призначене генетичне обстеження підтверджує клінічний діагноз СМА, забезпечує ранню діагностику й можливість адекватної терапії таким дітям.

З огляду на особливості патогенезу СМА сучасні терапевтичні стратегії для цього захворювання передбачають [7]:

— заміну гена SMN1 (шляхом застосування онасемногену), модифікацію сплайсингу м-РНК для збільшення рівня функціонального білка SMN (препарати нусинерсен і ридиплам) [7, 9, 23–25]. Особливістю препарату ридиплам є його здатність збільшувати рівень білка SMN як у центральній нервовій системі, так і в периферичних тканинах, з можливістю прийому даного препарату *per os*;

— нейропротекцію (шляхом призначення олесоксиму);

— прогнозоване зростання м'язової сили й покращення функції м'язів (шляхом призначення препарату піридоистигмін і СК-2127107).

Проведені експериментальні й клінічні випробування препаратів нусинерсен і ридиплам, призначе-

них як хворобомодифікуюча терапія, дали позитивні результати: показали їх ефективність при лікуванні, зокрема, I типу СМА з дебютом хвороби в дітей віком до 6 місяців [7, 9, 23–25].

У результаті проведених досліджень лікування хворих зі СМА I типу зазначеними препаратами виявлено:

- зростання загальної тривалості життя пацієнтів;
- покращення моторних функцій і зменшення бульбарних порушень;
- зменшення частоти госпіталізації дітей зі СМА за ургентними показаннями.

Висновки

Надзвичайно важливою на сьогодні є обізнаність лікарів про необхідність своєчасного направлення дітей з підозрою на СМА в спеціалізовані центри для генетичного сканування.

Рання діагностика спінальної м'язової атрофії забезпечить виявлення й підтвердження діагнозу з метою надання своєчасної допомоги таким дітям.

Призначення терапії згідно із сучасними стандартами лікування суттєво збільшить тривалість і покращить якість життя хворих зі СМА.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Сухонослова О.Ю. Неврология раннего детского возраста. Киев: Заславский А.Ю., 2016. 288 с.
2. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С., Евтушенко И.С. Нейромышечные заболевания у детей. Донецк: Ноулидж, 2014. 218 с.
3. Забенкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. Нервно-мышечные болезни. 2013. № 3. С. 27–30.
4. Мументалер М., Маттле М. Неврология / Пер. с нем. Под ред. Левина О.С. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 920 с.
5. Свистильник В.О., Коноплянко Т.В. Спадкові нервово-м'язові захворювання у дітей. Основи соціальної педіатрії. За ред. Мартинюка В.Ю. Т. 1. К.: ФОП Верес О.І., 2016. 480 с.
6. Anari J.B., Spiegel D.A., Baldwin K.D. Neuromuscular scoliosis and pelvic fixation in 2015: where do we stand? World J. Orthop. 2015. 6(8). 564–6.
7. Baranello G., Coratti G. Beyond motor function: A closer look into infants living with type I SMA. The Satellite Symposium Spinal muscular atrophy: how treatment expectations are evolving across the disease spectrum. Proc. The 6th Congress of the European Academy of Neurology — Virtual. 2020.
8. Finkel R.S., Bishop K.M., Nelson R.M. Spinal muscular atrophy type I. J. Child Neurol. 2017. 32(2). 155–60.
9. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open label, dose-escalation study. Lancet. 2016. 388(10063). 3017–26.
10. Lilien Ch. Transitioning from pediatric to adult care. The Satellite Symposium Spinal muscular atrophy: how treatment expectations are evolving across the disease spectrum. Proc. The 6th Congress of the European Academy of Neurology — Virtual. 2020.
11. Finkel R.S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders. 2017. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004.
12. Rudnik Schoneborn S., Vogelgesang S. et al. Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. Muscle nerve. 2010. 42. 144–147.
13. Tsao C.Y. Spinal muscular atrophy. In the book Pedro Weisleder. Manual of pediatric neurology. New Jersey, London, Singapore: World scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2012. 241.
14. Yoon W.W., Sedra F., Shah S. et al. Improvement of pulmonary function in children with early onset scoliosis using magnetic growth rods. Spine. 2014. 39(15). 1196–202.
15. Chaytow H. et al. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. Cellular and Molecular Life Sciences. 2018. 75. 3877–3894.
16. Kim J.K. et al. Muscle-specific SMN reduction reveals motor neuron-independent disease in spinal muscular atrophy models. Clin. Invest. 2020. 130(3). 1271–1287.
17. Khayrullina et al. SMN-deficiency disrupts SERCA2 expression and intracellular Ca²⁺ signaling in cardiomyocytes from SMA mice and patient-derived iPSCs Skeletal Muscle. 2020. 10. 16.
18. Wijngaarde et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017. 12. 67.
19. Bowerman et al. Defects in pancreatic development and glucose metabolism in SMN-depleted mice independent of canonical spinal muscular atrophy neuromuscular pathology. Human Molecular Genetics. 2014. Vol. 23. № 13. 3432–3444.
20. Deguise et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2019 Aug. 6(8). 1519–1532.
21. Simone C. et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? Cell. Mol. Life Sci. 2016. 73. 1003–1020.
22. Flávia et al. Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy. Neurol. Genet. 2019. 5. e353.
23. Baranello G., Servais L., Day J. et al. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916) | Survival, ventilation and swallowing ability in infants with Type 1 SMA receiving risdiplam (RG7916) (1-year results). Presented at the International SMA Researcher Meeting in Anaheim, CA; June 27–30, 2019. CureSMA Oral Presentation.
24. Baranello G., Bloespflug-Tanguy O., Darras B. et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the World Muscle Society Virtual Congress; September 28 — October 2, 2020. WMS Poster.
25. Servais L., Baranello G., Masson R. et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). Presented at the Cure SMA Virtual Annual Conference; June 8–12, 2020. CureSMA Oral Presentation.

Отримано/Received 10.10.2020

Рецензовано/Revised 24.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2020 ■

Свистильник В.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, г. Киев, Украина

Современные диагностические аспекты спинальных мышечных атрофий и стратегии терапии у детей

Резюме. В статье представлены современные данные об особенностях диагностики спинальных мышечных атрофий (СМА) у детей. Показано, что мутации гена выживаемости мотонейронов обуславливают недостаточный синтез соответствующего белка, что оказывается критичным для выживания мотонейронов и приводит к их дегенерации с развитием системных поражений в виде прогрессирующей мышечной слабости, мышечной гипотонии, атрофии мышц, проксимальных симметричных вялых парезов, потерей пациентом двигательных функций, развитием бульбарного синдрома, парадоксального брюшного дыхания, поражений сердечно-сосудистой, дыха-

тельной системы, костной ткани и внутренних органов. Таким образом, своевременно проведенное генетическое обследование подтверждает клинический диагноз СМА и обеспечивает раннюю диагностику и назначение адекватной терапии таким больным. Более того, лечение СМА согласно современным стандартам, в том числе с применением новых препаратов болезньюмодифицирующей терапии, способно замедлить прогрессирование и стабилизировать течение заболевания.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия; прогрессирующая мышечная слабость; болезньюмодифицирующая терапия

V.O. Svystilnyk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Contemporary aspects of spinal muscular atrophy diagnosis and the treatment strategies in children

Abstract. The article presents up-to-date data on the peculiarities of the diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) in childhood. It has been shown that the progressive motor neurons degeneration in the spinal cord and brainstem resulting in system damage, such as progressive muscle weakness, hypotonia, muscles atrophy, developmental delay, bulbar syndrome, paradoxical breathing, heart, respiratory failure, damage to the bones and internal organs, is caused by survival of motor neuron 1 gene mutation, which codes for a full-length survival motor neuron protein necessary for motor neu-

rons. Consequently, genetic testing is important to confirm SMA diagnosis as early as possible to prescribe treatment for the patients in time. Moreover, prescribed SMA treatment according to contemporary standards using the new disease-modifying medicines have created a turning point in SMA management and it appeared to slow disease progression and prolong motor development and ability to walk compared to the known natural history.

Keywords: spinal muscular atrophy; progressive muscular weakness; disease-modifying therapy

УДК 616.89-008-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218247>

Слободін Т.М.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Комплексна корекція метаболізму при когнітивних порушеннях: теоретичні передумови використання цитиколіну та *Vasora monnieri*

Резюме. Генетичні й біохімічні дослідження останніх десятиліть виявили широку мережу молекулярних і метаболічних шляхів, залучених у патогенез когнітивних порушень, і стали підґрунтям для концепції мультитаргетного, або мережевого, підходу до терапії, який вважається більш перспективним, ніж пошук фармакологічного впливу на окремі мішені. В огляді підсумована сучасна доказова база множинних нейромолекулярних механізмів прокогнітивних ефектів аюрведичної лікарської рослини бакопа монье, а також її можливі корисні взаємодії з ще одним добре відомим нейропротектором — цитиколіном. За даними експериментальних досліджень, сприятливі ефекти бакопи монье опосередковані такими механізмами: антиоксидантна нейропротекція, покращення мозкового кровообігу, редукція β -амілоїду, інгібування ацетилхолінестерази, активація ацетилтрансферази, модуляція інших нейротрансмітерних систем (норадреналінової, серотонінової, допамінової). У низці рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з подвійним засліпленням були підтверджені прокогнітивні ефекти бакопи в людей. Ноотропні властивості бакопи, принаймні частково, накладаються на механізми нейропротекції цитиколіну, що створює передумови для мережевого адитивного ефекту в корекції когнітивних порушень різного (нейродегенеративного, судинного або змішаного) походження.

Ключові слова: когнітивні порушення; мережевий підхід; бакопа монье; цитиколін; комбінація.

Вступ

Когнітивні порушення в похилому віці становлять масштабну медико-соціальну проблему, що досі не має чітко окреслених перспектив вирішення. Згідно з концепцією континууму виділяють стадію помірних когнітивних порушень (ПКП), які представлені зниженням оперативної пам'яті, уваги, розумової працездатності при збереженій адаптивній поведінці, і стадію деменції — глибокого занепаду пам'яті й інтелекту, поєданого із соціальною дезадаптацією. Поширеність ПКП, за різними оцінками, становить від 10 до 20 % у популяції осіб, старших за 65 років [1].

Причини когнітивного згасання в похилому віці поділяються на дві основні групи: 1) розлади метаболізму й трофіки нервової тканини, що призводять до

депонування нейротоксичних продуктів (бета-амілоїду, тау-протеїну, тілець Леві); 2) різного ступеня порушення мозкового кровотоку.

Постінсультні проблеми в когнітивній сфері можуть бути не такими очевидними для пацієнтів і лікарів, як моторні і функціональні порушення. Проте, як було нещодавно встановлено в міжнародному дослідженні Консорціуму з вивчення інсульту і когніцій (STROKOG), глобальні когнітивні порушення відзначалися в 44 % пацієнтів, а порушення в окремих доменах — у 30–35 % пацієнтів у проміжку від 2 до 6 місяців після перенесеної мозкової катастрофи (рис. 1). Усього в аналіз було включено дані 3520 пацієнтів, середній вік яких становив 67 років, яких обстежували після інсульту або транзиторної ішемічної атаки в рамках 13 досліджень в Азії, Африці,

Європі та США. Деменцію в постінсультному періоді за різними критеріями діагностували в 3–26 % пацієнтів, а частота виявлення ПКП становила від 26 до 67 % [2].

Судинні фактори ризику й дегенеративні зміни в центральній нервовій системі (ЦНС) мають накопичувальний ефект, конвергентними шляхами ведуть до запалення, атрофії і втрати нейронів. Точна послідовність подій у біологічних каскадах, як і внесок кожного окремого чинника в патогенез ПКП і деменції, невідомі [2]. У численних доклінічних дослідженнях виділено низку патогенетичних мішеней для розробки потенційних терапевтичних засобів. Такими мішенями є олігомери бета-амілоїду й тау-білка, прозапальні медіатори, нейротрофічні фактори та їх рецептори, сигнальні шляхи реалізації внутрішньоклітинних ефектів кальцію, гормони, аполіпопротеїни та інші молекули в метаболізмі ліпідів, система аксоплазматичного транспорту, нейротрансмітери та їх нейрональні рецептори, пріонові білки [2, 3].

Незважаючи на обнадійливі результати досліджень *in vitro*, підхід «одна мішень — одна молекула» виявив повну неспроможність у клініці. За останні десятиліття було проведено сотні контрольованих клінічних досліджень перспективних молекул, спрямованих на окремі вивчені ланки патогенезу когнітивних порушень, але жодне не дало результатів, які могли б радикально змінити прогноз пацієнтів [3]. Стандартний фармакологічний підхід при нейродегенеративній деменції (хворобі Альцгеймера — ХА)

включає призначення інгібіторів ацетилхолінестерази (іАХЕ) та антагоніста N-метил-D-аспартатних рецепторів мемантину як підтримувальної симптоматичної терапії. Натомість проблема ПКП досі не має доказово обґрунтованих і офіційно схвалених терапевтичних рішень [4].

Уже не перший рік у спеціалізованих виданнях активно обговорюють концепцію мультитаргетного, або мережевого, підходу (network-based approach) до проблеми когнітивних порушень. Низка авторів висловлюють думку, що успіх матиме швидше комплекс втручань, спрямованих на численні відомі шляхи прогресування нейродегенерації, а не фармакологічний вплив на окремі мішені. Експериментальним підґрунтям мережевого підходу є дані про взаємозв'язки й конвергенцію різних патологічних метаболічних шляхів, які ведуть до атрофії і нейродегенерації. Відповідно, ефекти впливу на різні патогенетичні мішені можуть додаватися, множитися, але в будь-якому разі очікується їх синергія [3, 5, 6].

У контексті мережевого підходу зростає інтерес дослідників до напрямків нутрицевтики й фітотерапії, засобів із різноспрямованим впливом на метаболічні процеси в ЦНС. На рівні сучасних технологій проводяться дослідження аюрведичних екстрактів лікарських рослин, які століттями емпірично застосовувалися як підсилювачі пам'яті й розумової працездатності. Серед широко згадуваних у спеціалізованій літературі природних ноотропів — екстракт бакопи моньє.

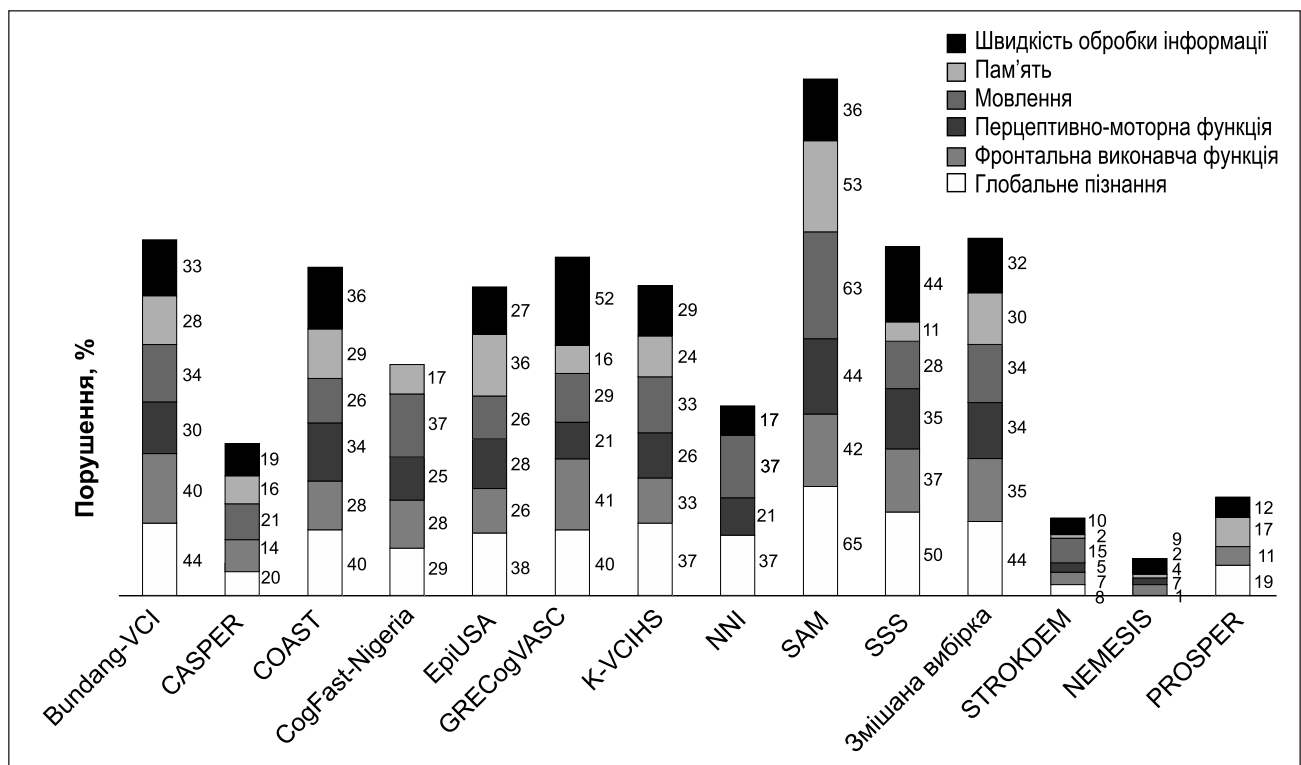


Рисунок 1. Структура уражених когнітивних функцій у когорті 3520 пацієнтів після перенесеного інсульту, за даними 13 досліджень Консорціуму з вивчення інсульту і когніції (STROKOG) [2]

Експериментальні передумови

Бакопа монье (*Bacopa monnieri*) — важлива лікарська рослина в традиційній індійській аюрведичній медицині, також відома під назвою брахмі (*Brahmi*). Перші письмові згадки про застосування екстракту бакопи для лікування захворювань нервової системи, покращення пам'яті й розумових здібностей датуються 500 р. н.е. [7]. Фітохімічними дослідженнями визначено, що до складу екстракту бакопи входить понад 50 біологічно активних речовин, зокрема алкалоїди, сапоніни, стероли, глікозиди, амінокислоти [5, 7, 8]. Фракція тритерпенових сапонінів у спеціалізованій літературі, що позначається узагальненим терміном «бакозиди», поділяється на субфракції А і В. Пізніше з екстракту була виділена й описана ще одна фракція сапонінів з ноотропними властивостями — бакопазиди I—XII [8].

В експериментальних дослідженнях встановлено потенційні механізми ноотропних і прокогнітивних ефектів екстракту бакопи: антиоксидантна й протизапальна нейропротекція, інгібування ацетилхолінестерази, активація ацетилтрансферази, редукція β -амілоїду, покращання мозкового кровообігу, модуляція нейротрансмітерних систем — ацетилхолінової, норадреналінової, серотонінової [5, 7, 8].

Бакозиди і бакопазиди мають експериментально підтверджені антиоксидантні властивості, які, ймовірно, відіграють важливу роль в адаптації до стресу, протидії старінню, збереженні когнітивних функцій. Екстракт бакопи має дозозалежну здатність нейтралізувати вільні радикали й захищати від ушкодження ДНК [9]. За антиоксидантним потенціалом екстракт бакопи еквівалентний удвічі меншій кількості вітаміну Е [10]. Протидія перекисному окисленню ліпідів вважається особливо важливою властивістю бакозидів у ЦНС, оскільки метаболічно активна тканина мозку багата на ненасичені ліпіди й залізо — елемент з високим окисним потенціалом [8].

Rastogi зі співавт. [11] вивчали ефекти довготривалого (200 мг/кг на день упродовж 3 місяців) вживання бакозидів на асоційоване з віком нейрозапалення в експериментальних тварин. Відмічалось статистично значуще зменшення активності прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини α), збільшення експресії індукцйбельної NO-синтази й редукція загального вмісту нітритів і ліпофусцину в корі головного мозку.

Kamkaew зі співавт. [12] порівнювали ефекти екстрактів бакопи (40 мг/кг) і гінкго білоби (60 мг/кг) на мозковий кровотік. Під час 8-місячного спостереження в шурів, які отримували екстракт бакопи, відбувалося статистично значуще підвищення кровотоку на 25 % порівняно з 29 % у групі гінкго (проте зважимо, що гінкго призначали у вищій на 20 мг/кг дозі). Тривале застосування бакопи не впливало на артеріальний тиск. Вважається, що бакозиди дають вазодилатуючий ефект завдяки вивільненню оксиду азоту (NO) з ендотелію і регуляції потоків іонів каль-

цію через мембрани саркоплазматичного ретикулуму [13].

Методом флуоресцентної мікроскопії *in vitro* виявлено виражений інгібуючий ефект екстракту бакопи на агрегацію вільного β -амілоїду [14]. На PSAPP-моделі ХА в мишей екстракт бакопи при застосуванні до 8 місяців зменшував щільність амілоїдних відкладень на 60 % [15]. Limreanchob зі співавт. [16] на культурі кортикальних нейронів описали захисний ефект екстракту бакопи щодо β -амілоїдної нейротоксичності, що супроводжувався підвищенням активності антиоксидантних систем і інгібуванням ацетилхолінестерази. У дослідях із 3-тижневим застосуванням екстракту бакопи в шурів при токсично-індукованій ХА зафіксовано статистично значуще скорочення часу на проходження тваринами водного лабіринту Морріса, що супроводжувалося зниженням темпів втрати холінергічних нейронів [17].

Описані ефекти бакопи на експресію серотонінових рецепторів 5-НТ₃A, а також рівні ацетилхоліну й серотоніну під час виконання тваринами завдань із залученням гіпокампальних механізмів пам'яті й навчання [18]. Під впливом бакозидів показано суттєве інгібування механізму погіршення пам'яті, індукованого 1-(м-хлорофеніл)-бігуанідом (агоністом 5-НТ₃A). Порівняно з контролем у гіпокампі у тварин дослідної групи відмічали статистично значущий приріст концентрації 5-НТ (39 %), ацетилхоліну (20 %), глутамату (20 %) і гамма-аміномасляної кислоти (20 %).

Визначальними є знахідки впливу екстракту бакопи на морфологічні характеристики нервової тканини. Vollala та співавт. [19] вивчали ефекти бакопи на морфологію і галуження дендритів у нервових клітинах базолатеральної мигдалини — ділянки головного мозку, яка відіграє важливу роль у забезпеченні процесів навчання та пам'яті. Результати експерименту вказують на суттєве покращення здатності до просторового навчання, запам'ятовування. Покращення когніцій у піддослідних тварин супроводжувалося збільшенням довжини і точок галуження дендритів нейронів вже через 4–6 тижнів вживання екстракту бакопи.

Jeayasi та співавт. [5] застосували новітні технології математичного моделювання й мережевого аналізу для оцінювання можливих точок впливу численних молекулярних механізмів екстракту бакопи на ланки патогенезу неврологічних захворювань, зокрема ХА. У базі даних PubChem автори ідентифікували 52 активні речовини, що входять до складу екстракту бакопи. Кожен складник має спорідненість до більше ніж 15 активних рецепторів і сигнальних білків, а всі разом 52 компоненти утворюють складну мережу взаємодії з 780 патогенетичними факторами в людському організмі. Цікаво, що мережевий аналіз передбачає нові біологічні ефекти бакопи, які ще не були визначені експериментально, а також синергічні взаємодії з іншими засобами аюрведичної і сучасної медицини. Зокрема, існують експериментальні

передумови для застосування екстракту бакопи в комбінації з цитиколіном.

Цитиколін — фармацевтична субстанція (цитидин-5'-дифосфохолін), ідентична до природного попередника фосфатидилхоліну, основного фосфоліпідного компонента клітинних мембран. Нейропротективні властивості цитиколіну досліджені в численних експериментах на моделях ішемії, травми головного мозку, а також нейродегенеративної патології [20]. Основним ефектом цитиколіну є стимуляція синтезу мозкових фосфоліпідів, що підтверджено методом магнітно-резонансної спектроскопії в дослідженнях за участю людей [21]. Вважається, що таким чином цитиколін може сприяти репарації пошкоджених нейрональних мембран і підтримує функцію інтегрованих у мембрани структур — рецепторів, білків-переносників [22]. Інший механізм нейропротекції цитиколіну, виявлений на моделях інсульту, полягає в інгібуванні фосфоліпази A2 (PLA2). Пригнічення цього ферменту перешкоджає утворенню гідроксильних радикалів і втратам кардіоліпіну — фосфоліпиду внутрішніх мембран, який критично необхідний для транспортування електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій [23].

Після перорального введення цитиколіну спостерігали активацію принаймні двох шляхів біосинтезу в головному мозку — один завершується утворенням бетаїну (важливого донора метильних груп), а інший веде до синтезу ацетилхоліну [24]. Уведення цитиколіну супроводжується підвищенням у ЦНС рівнів таких нейротрансмітерів, як норадреналін, дофамін і серотонін [25]. Нещодавно в цитиколіну був відкритий ефект активації сиртуїну-1 (SIRT1), білка, який бере участь у деацетилюванні гістонів і демонструє протективні властивості при залежних від віку захворюваннях, таких як рак, діабет, серцево-судинні й нейродегенеративні захворювання (ХА, хвороба Паркінсона). Зокрема, SIRT1 протидіє утворенню β -амілоїдних бляшок на тваринних моделях ХА і активує транскрипцію ADAM10 (α -секретаза) — неамілоїдогенний метаболічний шлях [26].

Підсумовуючи дані про вивчені властивості бакозидів і цитиколіну, можна очікувати синергію їх ефектів у ЦНС. Обидва проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр і чинять холінергічну дію, не маючи прямої спорідненості до АХ-рецепторів. Бакопа і цитиколін є модуляторами інших нейротрансмітерів (норадреналіну, серотоніну, дофаміну), а також мають конвергентні механізми впливу на формування патологічного амілоїду. Це створює передумови для клінічного вивчення комбінації екстракту бакопи й цитиколіну при лікуванні пацієнтів із когнітивними порушеннями різного походження.

Клінічні дослідження

Шість клінічних досліджень екстракту бакопи високої методологічної якості за шкалою Jadad систематизовані в огляді Pase і співавт. [27]. Усі дослідження

включали рандомізацію, плацебо-контроль і подвійне засліплення. Учасники досліджень приймали стандартизований екстракт бакопи монше у формі двох альтернативних дієтичних добавок з концентрацією бакозидів 40–55 % у дозі 300–450 мг на добу протягом 3 місяців. Ефекти оцінювалися із застосуванням різних когнітивних тестів, що унеможливило проведення кількісного метааналізу. За висновками авторів систематичного огляду прийом бакопи покращував функцію відтворення пам'яті й здатність до навчання як у здорових добровольців без когнітивних порушень, так і в осіб похилого віку зі скаргами на погіршення пам'яті, які не досягали рівня деменції.

У метааналізі Neale та співавт. [28] порівнювали ноотропні ефекти екстракту бакопи (8 досліджень), екстракту женьшеню *Panax ginseng G115* (8 досліджень) та аналептики модафінілу (7 досліджень). Тривале застосування бакопи асоціювалося з найбільш стійким і кількісно вищим впливом на когнітивні функції в різних доменах. Величина ефекту, обчислена за методом Cohen, була найбільшою щодо покращення виконання тесту на слухову пам'ять AVLT: від $d = 0,23$ для відстроченого парування слів до $d = 0,95$ для відстроченого відтворення. Меншою мірою, але також зі статистично значущими результатами прийом бакопи покращував увагу та швидкість обробки візуальної інформації в тестах Струпа та RVP. Оптимальний режим прийому бакопи для досягнення ефекту покращення пам'яті — 300 мг на день протягом щонайменше 3 міс.

Клінічні дослідження цитиколіну проводилися за участю різноманітних груп пацієнтів із судинною, нейродегенеративною і змішаною патологією головного мозку [22]. Зараз зосередимося лише на роботах, присвячених корекції когнітивних порушень. Метааналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень [29, 30] тривалістю від 1 до 12 міс. підтвердив позитивний вплив цитиколіну на пам'ять і поведінку в пацієнтів похилого віку із ПКП різного походження. Вплив терапії на домен пам'яті окремо оцінювався за даними 884 пацієнтів. Ефект цитиколіну переважав ефект плацебо зі статистичною значущістю і не залежав від патогенезу ПКП (розмір ефекту 0,19; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,06 до 0,32; $p < 0,005$). При окремому аналізі пацієнтів лише з цереброваскулярною патологією величина ефекту зберігалася (0,22; 95% ДІ від 0,07 до 0,37; $p < 0,004$).

Відкрите багатоцентрове дослідження IDEALE в Італії [31] було сплановано для оцінки ефективності й безпеки перорального цитиколіну в пацієнтів похилого віку з помірними судинними когнітивними порушеннями. Було залучено 349 пацієнтів віком понад 65 років із суб'єктивними скаргами на порушення пам'яті й вихідними оцінками за мінітестом когнітивних функцій MMSE ≥ 21 (пацієнтів із вірогідною ХА не включали). Пацієнти основної групи приймали цитиколін по 500 мг двічі на день. Контрольну групу становили 84 особи відповідного

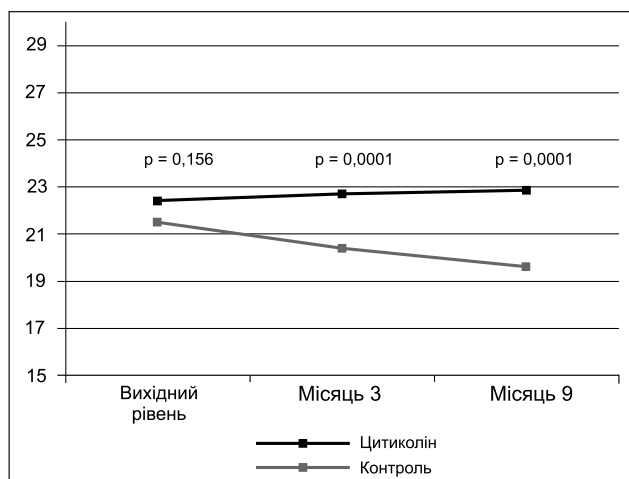


Рисунок 2. Динаміка оцінок за MMSE в групах цитиколіну й контролю [31]

віку. У результаті оцінки за MMSE через 3 і 9 місяців практично не змінилися в основній групі, натомість у контрольній групі спостерігалось прогресування когнітивних порушень. Відмінності між групами за MMSE в контрольних точках досягли статистичної значущості починаючи з 3-го місяця (рис. 2).

Досвід і перспективи комбінованої терапії

У дослідженні CITICHOLINAGE уперше показала користь комбінації iAXE з цитиколіном порівняно з монотерапією iAXE в пацієнтів із підтвердженою ХА [32]. Ретроспективне багатоцентрове дослідження типу «випадок — контроль» проводилося із 448 пацієнтами, старшими за 65 років. Динаміку когнітивного дефіциту оцінювали за MMSE. Переваги комбінованої терапії над монотерапією набули статистичної значущості вже з 3-го місяця (MMSE 17,62 vs. 15,99; $p = 0,0001$) і збільшилися на 9-му місяці (17,89 vs. 15,41; $p = 0,0001$).

У липні 2018 року на міжнародній конференції Асоціації вивчення хвороби Альцгеймера доповідали про попередні результати ретроспективного дослідження CITIMEM, що продемонструвало переваги комбінації цитиколіну з мемантином у пацієнтів із ХА та змішаною деменцією [33]. Проаналізовано дані 120 пацієнтів, середній вік яких становив $81,04 \pm 5,1$ року, з яких 58 отримували монотерапію мемантином (група А), а 62 — комбінацію цитиколіну в дозі 1 г/добу з мемантином у дозі 10–20 мг/добу залежно від переносимості (група В). У результаті в пацієнтів групи В порівняно з групою А відмічалось більш виражене зростання оцінок MMSE на 6-му місяці ($17,40 \pm 2,71$ vs. $16,60 \pm 2,69$ відповідно; $P = 0,0001$), а також із 6-го по 12-й місяць ($17,7 \pm 2,8$ vs. $17,40 \pm 2,71$; $P = 0,0001$). Зважаючи на те, що в кожній групі третина пацієнтів мала змішане походження когнітивного дефіциту, можна вважати, що синергічний ефект комбінації цитиколіну з мемантином поширюється на всю популяцію пацієнтів із деменцією.

Викликає інтерес клінічний досвід комбінованої терапії когнітивних порушень, що базується лише на метаболічно активних компонентах, без включення фармакологічних засобів. Zanotta та співавт. [1] провели проспективне когортне багатоцентрове дослідження комбінованої дієтичної добавки, що включала екстракт бакопи, астаксантин, фосфатидилсерин і вітамін Е. У 102 пацієнтів із ПКП на 60-й день відмічалось статистично значуще покращення оцінок за ADAS-cog ($13,7 \pm 5,8$ до $9,7 \pm 4,9$), а також за тестом малювання годинника ($8,5 \pm 2,3$ до $9,1 \pm 1,9$).

D.E. Bredesen [3] описує серію випадків успішної комплексної терапії ПКП і деменції альцгеймерівського типу. Авторська методика MEND (metabolic enhancement for neurodegeneration — активація метаболізму при нейродегенерації) полягає у виявленні всіх можливих метаболічних чинників патогенезу ХА у конкретного хворого (аполіпопротеїн, гомоцистеїн, амілоїд, гормональний дисбаланс, гіперглікемія, дефіцит вітамінів та мінералів та ін.) і застосуванні максимальної кількості доступних способів їх корекції.

Персоніфіковані програми терапії включали кілька напрямків:

- дієтотерапію (скорочення в раціоні насичених жирів і простих вуглеводів, збагачення овочами та фруктами);
- нутрицевтику (екстракт бакопи, цитиколін, залежно від виявлених дефіцитарних станів — добавки вітамінів, цинку, антиоксидантів);
- глибоку модифікацію способу життя (нормалізація режиму сну та відпочинку, фізичні вправи, стрес-менеджмент).

У результаті в 9 з 10 пацієнтів, які пройшли лікування за програмою, відмічалось суб'єктивне й об'єктивне покращення когнітивних функцій починаючи з 3–6-го місяця; 6 пацієнтів повернулися до роботи. На думку автора, лише комплексний вплив на метаболічні мішені, які формують динамічну функціональну мережу патогенезу ХА, може бути дієвим у покращенні когнітивних функцій. Ці та інші дослідники закликають продовжувати дослідження мультитаргетної терапії когнітивних порушень, вважаючи цей напрямок найбільш перспективним.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Zanotta D., Puricelli S., Bonoldi G. Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of *Bacopa monnieri*, astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment: a noncomparative, exploratory clinical study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014, Feb 3. 10. 225-30. doi: 10.2147/NDT.S51092. eCollection 2014.
2. Lo J.W. et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology.* December 10, 2019. 93(24). DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008612>.

3. Bredesen D.E. Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program. *Aging* (Albany NY). 2014, Sep. 6(9). 707-17.
4. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018, Jan 16. 90(3). 126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
5. Jeyasri R., Muthuramalingam P., Suba V., Ramesh M., Chen J.T. Bacopa monnieri and Their Bioactive Compounds Inferred Multi-Target Treatment Strategy for Neurological Diseases: A Cheminformatics and System Pharmacology Approach. *Biomolecules*. 2020, Apr 2. 10(4). pii: E536. doi: 10.3390/biom10040536.
6. Dubey T., Chinnathambi S. Brahmi (*Bacopa monnieri*): An ayurvedic herb against the Alzheimer's disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019, Nov 15. 676. 108153. doi: 10.1016/j.abb.2019.108153. Epub 2019 Oct 14.
7. Kumar N. et al. Efficacy of Standardized Extract of *Bacopa monnieri* (Bacognize®) on Cognitive Functions of Medical Students: A Six-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2016. 2016. 4103423. Published online 2016, Oct 10. doi: 10.1155/2016/4103423.
8. Aguiar S., Borowski T. Neuropharmacological Review of the Nootropic Herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Res.* 2013, Aug. 16(4). 313-326. doi: 10.1089/rej.2013.1431.
9. Russo A., Izzo A. A., Borrelli F., Renis M., Vanella A. Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monnieri* L. on DNA damage. *Phytotherapy Research*. 2003. 17(8). 870-875. doi: 10.1002/ptr.1061.
10. Tripathi Y. B., Chaurasia S., Tripathi E., Upadhyay A., Dubey G.P. *Bacopa monnieri* Linn. as an antioxidant: mechanism of action. *Indian Journal of Experimental Biology*. 1996. 34(6). 523-526.
11. Rastogi M., Ojha R., Prabu P.C., Devi D.P., Agrawal A., Dubey G.P. Amelioration of age associated neuroinflammation on long term bacosides treatment. *Neurochem. Res.* 2012. 37. 869-874.
12. Kamkaew N., Scholfield N., Ingkaninan K., Taepavara-pruk N., Chootip K. *Bacopa monnieri* increases cerebral blood flow in rat independent of blood pressure. *Phytother. Res.* 2013. 27. 135-138.
13. Kamkaew N., Scholfield C.N., Ingkaninan K., Maneesai P., Parkington H.C., Tare M., Chootip K. *Bacopa monnieri* and its constituents is hypotensive in anaesthetized rats and vasodilator in various artery types. *J. Ethnopharmacol.* 2011. 137. 790-795.
14. Mathew M., Subramanian M. Evaluation of the anti-amyloidogenic potential of nootropic herbal extracts in vitro. *IJPSR*. 2012. 3. 4276-4280.
15. Holcomb L.A., Dhanasekaran M., Hitt A.R., Young K.A., Riggs M., Manyam B.V. *Bacopa monnieri* extract reduces amyloid levels in PSAPP mice. *J. Alzheimer's Dis.* 2006. 9. 243-251.
16. Limpeanchob N., Jaipon S., Rattanakaruna S., Phrompit-tayarat W., Ingkaninan K. Neuroprotective effect of *Bacopa monnieri* on beta-amyloid-induced cell death in primary cortical culture. *J. Ethnopharmacol.* 2008. 30. 120. 112-117.
17. Uabundit N., Wattanathorn J., Mucimapura S., Ingkaninan K. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Alzheimer's disease model. *J. Ethnopharmacol.* 2010. 8. 127. 26-31.
18. Rajan E.K., Singh H.K., Parkavi A., Prisila D.C. Attenuation of 1-(*m*-chlorophenyl) biguanide induced hippocampus-dependent memory impairment by a standardised extract of *Bacopa monnieri*. *Neurochem. Res.* 2011. 36. 2136-2144.
19. Vollala V.R., Upadhy S., Nayak S. Enhancement of baso-lateral amygdaloid neuronal dendritic arborization following *Bacopa monnieri* extract treatment in adult rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011. 66. 663-671.
20. Secades J.J. Citicoline in the Treatment of Cognitive Impairment. *J. Neurol. Exp. Neurosci.* 2019. 5(1). 14-26.
21. Babb S.M., Wald L.L., Cohen B.M., Villafuerte R.A., Gruber S.A., Yurgelun-Todd D.A., Renshaw P.F. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002. 161. 248-54.
22. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs*. 2014. 28. 185-193. DOI 10.1007/s40263-014-0144-8.
23. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci Res.* 2003. 73. 308-15.
24. Weiss G.B. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci.* 1995. 56. 637-60.
25. Petkov V.D., Stancheva S.L., Tocuschieva L., Petkov V.V. Changes in brain biogenic monoamines induced by the nootropic drugs adafenoxate and meclofenoxate and by citicholine (experiments on rats). *Gen. Pharmacol.* 1990. 21. 71-75.
26. Donmez G., Outeiro T.F. SIRT1 and SIRT2: Emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol. Med.* 2013. 5. 344-352.
27. Pase M.P., Kean J., Sarris J., Neale C., Scholey A.B., Stough C. The cognitive-enhancing effects of *bacopa monnieri*: a systematic review of randomized, controlled human clinical trials. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2012. 18(7). 647-652. doi: 10.1089/acm.2011.0367.
28. Neale C., Camfield D., Reay J., Stough C., Scholey A. Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and *Bacopa* benchmarked against modafinil: A review and comparison of effect sizes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013 Mar. 75(3). 728-37. doi: 10.1111/bcp.12002.
29. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Apr 18 (2). CD000269.
30. Fioravanti M., Buckley A.E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment. *Clin. Interv. Aging*. 2006 Sep. 1(3). 247-251. Published online 2006 Sep. doi: 10.2147/cia.2006.1.3.247.
31. Cotroneo A.M. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Interv. Aging*. 2013. 8. 131-137. Published online 2013, Feb 5. doi: 10.2147/CIA.S38420
32. Gareri P., Castagna A. Citicoline as Add-On Treatment in Alzheimer's Disease: Tips from the Citicholinage Study. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism*. 2017. 7. 353. doi: 10.4172/2161-0460.1000353.
33. Gareri P., Cotroneo A.M., Putignano S. The Citimem study: citicoline plus memantine in aged patients affected with Alzheimer's disease and mixed dementia study. preliminary data. Presented at: 2018 Alzheimer's Association International Conference. July 22-26, 2018. Chicago, IL. Abstract 24105.

Отримано/Received 23.09.2020

Рецензовано/Revised 05.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.10.2020 ■

Слободин Т.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Комплексная коррекция метаболизма при когнитивных нарушениях: теоретические предпосылки использования цитиколина и *Bacopa monnieri*

Резюме. Генетические и биохимические исследования последних десятилетий выявили широкую сеть молекулярных и метаболических путей, вовлеченных в патогенез когнитивных нарушений, и стали основой для концепции мультитаргетного, или сетевого, подхода к терапии, который считается более перспективным, чем поиск фармакологического воздействия на отдельные мишени. В обзоре суммирована современная доказательная база множественных нейромолекулярных механизмов прокогнитивных эффектов аюрведического лекарственного растения бакопа монье, а также его возможные полезные взаимодействия с еще одним хорошо известным нейропротектором — цитиколином. По данным экспериментальных исследований, благоприятные эффекты бакопа монье опосредованы такими механизмами: антиоксидантная нейро-

протекция, улучшение мозгового кровообращения, редукция β -амилоида, ингибирование ацетилхолинэстеразы, активация ацетилтрансферазы, модуляция других нейротрансмиттерных систем (норадреналиновых, серотониновой, допаминовой). В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с двойным ослеплением были подтверждены прокогнитивные эффекты бакопы у людей. Ноотропные свойства бакопы, по крайней мере частично, накладываются на механизмы нейропротекции цитиколина, что создает предпосылки для сетевого аддитивного эффекта в коррекции когнитивных нарушений разного (нейродегенеративного, сосудистого или смешанного) происхождения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; сетевой подход; бакопа монье; цитиколин; комбинация

T.M. Slobodin

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Comprehensive metabolic correction in cognitive impairment: theoretical background for using citicoline and *Bacopa monnieri* combination

Abstract. In the past few decades, genetic and biochemical researches have revealed an extensive network of molecular and metabolic pathways involved in pathogenesis of cognitive decline, suggesting that a multi-target, network-based therapeutic approach, rather than a single target-based approach, may be potentially more effective for the treatment. This review summarizes the current evidence base of multiple neuromolecular mechanisms of cognitive enhancing action of *Bacopa monnieri*, a medicinal Ayurvedic herb, and its possible beneficial interactions with other well-known neuroprotective agent citicoline. Current experimental evidence suggests that *Bacopa monnieri* acts via the following mechanisms: antioxidant neuroprotection, increased cerebral

blood flow, β -amyloid reduction, acetylcholinesterase inhibition and/or choline acetyltransferase activation, and modulation of other neurotransmitter systems (norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, dopamine). Several randomized, double-blind, placebo-controlled trials have substantiated procognitive action of *Bacopa monnieri* in humans. Nootropic properties of *Bacopa monnieri*, at least partly, interfere with neuroprotective mechanisms of citicoline, creating potential additive effect in the correction of cognitive impairment of different (degenerative, vascular or both) origin.

Keywords: cognitive impairment; network-based approach; *Bacopa monnieri*; citicoline; combination



БАКСОКОЛІН®

Інновації для повноцінного життя¹

Посилений ефект завдяки комбінації Васора monnieri та цитиколіну²

Сприяє компенсації когнітивного дефіциту³



Dr.Reddy's

Neuroscience

Реклама дієтичної добавки Баксоколін®. Не є лікарським засобом. Перед вживанням рекомендується проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інформацією про застосування.

Склад: цитиколін 250 mg (mg); Бакопа Монье (L) сухий екстракт 50 mg (mg). Допоміжні компоненти: соняшникова олія (Helianthus annuus L.), емульгатори: білий бджалиний віск і соєвий лецитин; бичачий желатин, вологоутримувач – гліцерин (E 422); барвники: титану діоксид (E171), кармазин (E122), синій патентований V (E131), заліза оксид чорний (E172).

Найменування та місцезнаходження виробника: «Лаботоріас Ліконса, С.А.», Авеніда Міралкампо, 7 Поліgono Industrial Miralcampo, 19200 Асукека-де-Енарес, Гвадалахара, Іспанія / "Laboratorios Liconsa, S.A.", Avenida Miralcampo, 7 Poligono Industrial Miralcampo, 19200 Azuquesa de Henares, Guadalajara, Spain.

Найменування та місцезнаходження імпортера: ТОВ «Др. Редді'с Лаботоріас», юридична адреса: вул. Київський шлях, 121-А, с. Велика Олександрівка, Бориспільський р-н, Київська обл., Україна, 08320; тел.: +38 044 492 3173, факс: +38 044 492 3174.

За додатковою інформацією звертайтеся за вказаною адресою.

1. Мається на увазі інновація в продуктивній лінійці Dr.Reddy's Laboratories Limited: згідно з листом компанії «Chemo» від 20.07.2020 р. продукт Баксоколін був розроблений та виробляється для Dr.Reddy's Laboratories Limited. Під «повноцінним життям» мається на увазі сприяння нормальному психоемоційному стану індивіда, без гарантії його досягнення.

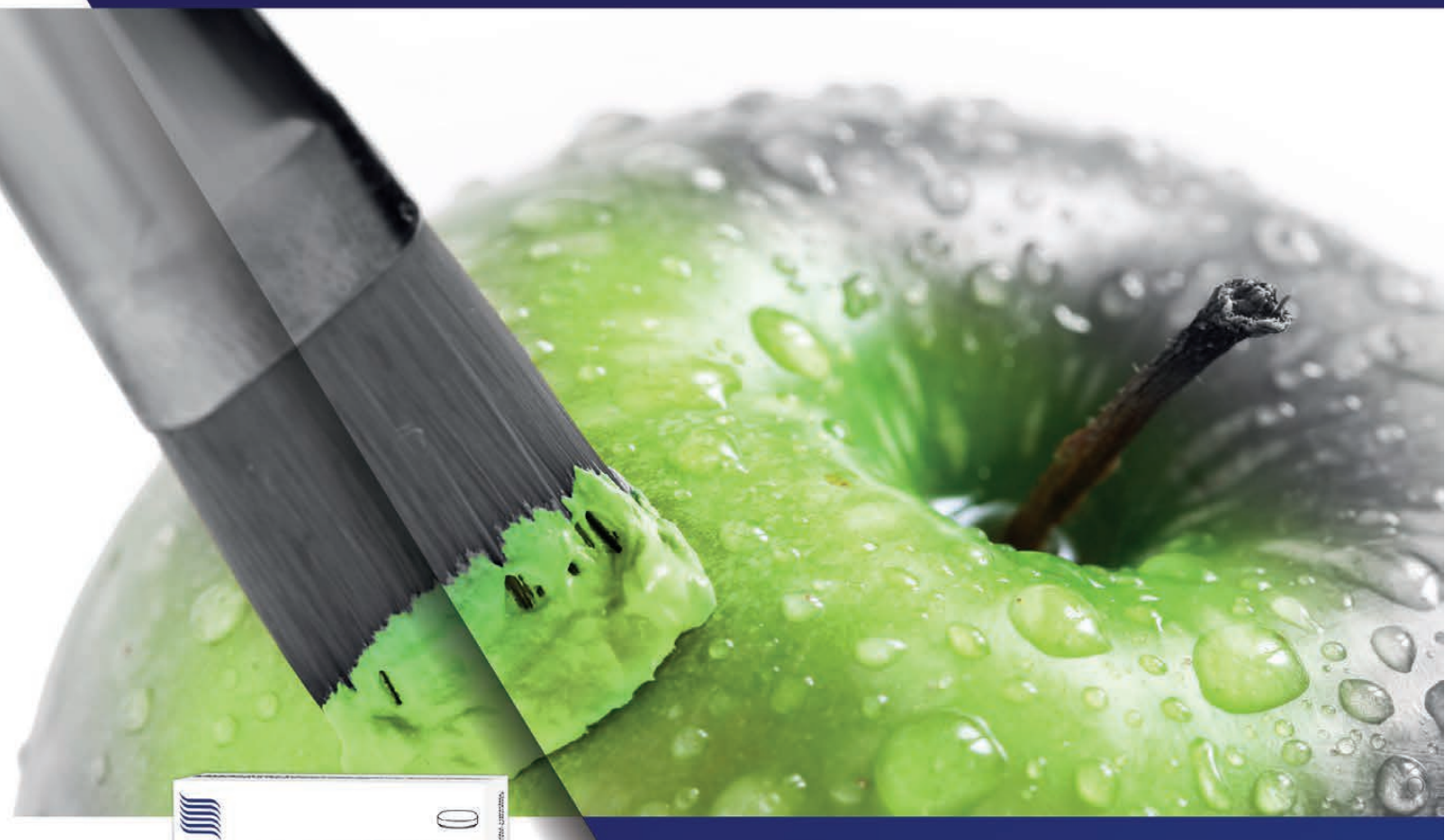
2. Порівняно з монопрепаратами Бакопа Монье та цитиколіну.

3. Листок-вкладш із застосування дієтичної добавки Баксоколін® з датою експертного висновку.

BAKS-05-06-2020-Rx2-8.1.



Розмалюй життя в ЯСКРАВІ КОЛЬОРИ



ЛАФАКСИН® XR
ВЕНЛАФАКСИН

- Препарат вибору в терапії тяжких та резистентних форм депресій¹⁻³
- Доведена біоеквівалентність оригінальному венлафаксину⁴
- Зручність прийому – 1 раз на добу³

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-LAFA-XR-082020-001

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАФАКСИН® XR

Склад: діюча речовина: венлафаксину гідрохлорид; 1 таблетка містить венлафаксину гідрохлориду 84,85 мг або 169,70 мг, що еквівалентно венлафаксину основи 75 мг або 150 мг. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A X16. **Фармакологічні властивості.** Механізм антидепресивної дії венлафаксину у людей вважається пов'язаним із його потенціюванням нейротрансмітерної активності в центральній нервовій системі (ЦНС). Венлафаксин також слабо інгібує захоплення дофаміну. Венлафаксин та його активний метаболіт скорочують β -адренергічну реактивність після одноразового (прийому однієї дози) і тривалого застосування препарату. Венлафаксин майже не має спорідненості з мускариновими, холінергічними, H1-гістамінергічними та α 1-адренергічними рецепторами мозку щурів in vitro. Венлафаксин не виявляє інгібуючої активності щодо моноаміноксидаз (MAO). У дослідженнях in vitro було виявлено, що венлафаксин майже не має спорідненості з рецепторами, чутливими до опіатів або бензодіазепіну. **Показання.** Лікування великих депресивних епізодів. Профілактика рецидивів великих депресивних епізодів. Лікування генералізованих тривожних розладів. Лікування соціального тривожного розладу (соціальної фобії). Лікування панічного розладу з або без агорафобії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до венлафаксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Супутнє лікування незворотними інгібіторами моноаміноксидаз (інгібітори MAO) протипоказано через ризик розвитку серотонінового синдрому з такими симптомами, як збудження, тремор та гіпертермія. Прийом венлафаксину не можна розпочинати протягом принаймні 14 днів після припинення лікування незворотними інгібіторами MAO. Лікування венлафаксином необхідно припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії незворотними інгібіторами MAO. **Побічні реакції.** Зниження апетиту; безсоння; опухлість свідомості; деперсоналізація; незвичні сновидіння; нервовість; зниження лібід; збудження; аноргазмія; головний біль; запаморочення; сонливість; акатизія; тремор; парестезія; дисгевзія; порушення зору; порушення акомодції, включаючи затуменіння зір; мідріаз; дзвін у вухах; тахікардія; відчуття серцебиття; гіпертензія; припливи; задишка; позіхання; нудота; сухість у роті; запор; діарея; блювання; гіпергідроз (включаючи нічну пітливість); висипання; свербіж; гіпертонус; утруднений початок сечовипускання, затримка сечовипускання, часте сечовипускання; менорagia, метрорагія, еректильна дисфункція, порушення еякуляції; слабкість, астенія, озноб; зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, підвищення рівня холестерину у крові (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./ Dexcel Ltd. 1. Barak Y., Swartz M., Barouch Y. Venlafaxine or a second SSRI: switching after treatment failure with an SSRI among depressed inpatients: a retrospective analysis // Progr. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. – 2011. – Vol. 35. – P. 1744-1747. 2. Benkert O., Grunder G., Wetzel H. et al. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia // J. Psychiat. Res. – 1996. – Vol. 30. – P. 441-451. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Лифаксин. Р. П. МОЗ України: № UA17667/01/01, UA17667/01/02. Наказ МОЗ України від 18.08.2019 № 1820. 4. Bioequivalence Study Number – 411-DX-03-05-0000, Clin report. April, 2004.

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

УДК 616.874.5:616.12-056

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218248>

Марута Н.О., Федченко В.Ю.

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

Ефективність препарату Лафаксин XR (венлафаксин) у терапії рекурентних депресивних розладів

Резюме. Актуальність. Збільшення поширеності депресивних розладів є дуже важливою медико-соціальною проблемою сучасної психіатрії. Головним методом лікування депресії є фармакотерапія. Застосування ефективних та безпечних антидепресантів залишається актуальним питанням психіатричної практики. **Мета дослідження:** вивчення ефективності та безпеки венлафаксину XR в терапії пацієнтів із рекурентними депресивними розладами. **Матеріали та методи.** Венлафаксин XR призначався в дозі 75 мг на добу з кроком титрування 2 тижні до 225 мг на добу, що зумовлене спектром нейрохімічної активності препарату та залученням бажаних норадренергічних ефектів зазначеного дозування, протягом 90 днів. Особливості клінічного стану пацієнтів та його динаміка оцінювалися комплексно до лікування (день 1), у процесі терапії (день 42), а також після завершення лікування (день 90). Проводився постійний моніторинг небажаних явищ та аналіз їх зв'язку з препаратом, що досліджується. **Результати.** Була виявлена висока терапевтична ефективність та безпечність венлафаксину XR. У 88,10 % пацієнтів мав місце чіткий позитивний терапевтичний ефект із зменшенням ступеня тяжкості клінічної симптоматики (за HDRS) на 50 % і більше. **Висновки.** Завдяки широкому спектру антидепресивної дії, а також хорошій переносимості венлафаксин XR може бути рекомендований як препарат вибору при лікуванні тяжких і помірних депресивних епізодів.

Ключові слова: депресивні розлади; рекурентні; клініко-психопатологічні прояви; антидепресивна терапія; ефективність; венлафаксин; Лафаксин XR

Вступ

Депресія є одним з найпоширеніших психічних розладів, що робить вагомий внесок в глобальний тягар психопатології [1–3]. Незважаючи на широкий спектр апробованих антидепресантів, досягти бажаного ефекту лікування вдається не завжди. Купірування гострої депресивної симптоматики реєструється в 60–70 % хворих, ремісії вдається досягти лише в 20–40 % пацієнтів [4]. На сучасному етапі розробки та вдосконалення методів терапії депресивних розладів усе більше уваги приділяється участі нейротрансмітерів, перш за все моноамінів, у патогенезі захворювання й особливостям впливу антидепресивних засобів на ці ланки [5].

Розробка антидепресантів, що взаємодіють як із серотонінергічними, так і з норадренергічними рецепторами, тобто з подвійним механізмом дії, призвела до створення нового класу препаратів — селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН). Поява антидепресантів із подвійним механізмом дії супроводжувалася суттєвим підвищенням ефективності лікування депресивних станів [6–8].

Одним із СІЗЗСН є венлафаксин — перший серед тимоаналептиків третього покоління. Однак механізм дії венлафаксину фактично полягає в потрійному впливі, оскільки він пригнічує активність не лише серотоніну та норадреналіну, а й дофаміну.

Сьогодні доведена дозозалежність терапевтичного ефекту венлафаксину. Завдяки широкому діапазону терапевтичної дії венлафаксин послідовно включає в спектр своєї нейрохімічної активності серотонінергічні, норадренергічні та дофамінергічні рецептори [9]. При порівнянні ефективності венлафаксину з антидепресантами групи СИЗС в метааналізі 34 рандомізованих подвійних сліпих досліджень, що включали хворих на депресивні розлади різного ступеня вираженості, були встановлені статистично значущі переваги венлафаксину як засобу для досягнення ремісії [10].

Відзначено високу ефективність венлафаксину при широкому спектрі депресивних станів у рамках рекурентного й біполярного афективного розладів [11], а також при генералізованій тривозі, сомато-генній та постінсультній депресії [12]. Виявлений факт більшої ефективності венлафаксину порівняно з СИЗС в терапії тяжких депресій прямо пов'язують з наявністю подвійного механізму дії препарату [13]. Підкреслюються сприятливий профіль переносимості й невисока частота побічних ефектів у процесі терапії венлафаксином [11].

В Україні з'явився венлафаксин ізраїльського виробництва (компанія «Асіно») — Лафаксин XR, який випускається у формі таблеток пролонгованої дії, що містять 75 і 150 мг венлафаксину. Препарат повністю відповідає всім критеріям якості та біоеквівалентності, а інноваційна схема пролонгованого вивільнення забезпечує стабільну концентрацію препарату в плазмі крові та згладжування піків концентрації, що сприяє досягненню кращого комплаєнсу і зниженню ризику розвитку побічних ефектів, а отже, забезпечує кращу переносимість порівняно зі звичайною (IR) формою [14]. При цьому в низьких дозах (до 150 мг/добу) препарат діє як інгібітор зворотного захвату серотоніну, при підвищенні дози (до 225 мг/добу) — серотоніну і норадреналіну, у разі подальшого збільшення дози (до 375 мг/добу) — серотоніну, норадреналіну і дофаміну [15].

Разом із вищезазначеним у рамках проведеного нами дослідження визначені характерні особливості в системах периферичних катехоламінів у хворих на

депресивні розлади, які мають діагностичну та прогностичну значущість і демонструють їх узгоджену та взаємопов'язану динаміку, специфічну для окремої форми депресивного розладу. Виявлено, що норадреналін є прогностичним фактором перебігу депресивних розладів та свідчить про хронізацію розладу. У пацієнтів із депресивними епізодами та рекурентними депресивними розладами вміст норадреналіну вірогідно нижчий, ніж в осіб без психічних розладів (на 43,00 і 48,00 % відповідно) [16].

Метою даного дослідження була оцінка ефективності венлафаксину XR — таблетки пролонгованої дії 75 мг в терапії пацієнтів із рекурентними депресивними розладами.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 42 пацієнти з рекурентними депресивними розладами різного ступеня тяжкості (серед них 6 пацієнтів із легким епізодом, 27 — із помірним епізодом та 9 — із тяжким епізодом без психотичних симптомів). Діагноз був встановлений з урахуванням критеріїв МКХ-10 (F 33.0, 33.1, 33.2). Середній вік групи обстежених становив $42,58 \pm 6,97$ року. Середня тривалість захворювання від його першої маніфестації дорівнювала 6,8 року, середня кількість перенесених до включення в дослідження депресивних епізодів була 3,7. Тривалість поточного депресивного епізоду до початку прийому досліджуваного препарату в середньому становила 4,3 міс. Усі пацієнти отримували венлафаксин XR в дозі 75 мг на добу з кроком титрування 2 тижні до 225 мг на добу, що зумовлене спектром нейрохімічної активності препарату та залученням бажаних норадренергічних ефектів зазначеного дозування.

Особливості клінічного стану пацієнтів та його динаміка оцінювалися до лікування (день 1), у процесі терапії (день 42), а також після завершення лікування (день 90). Проводився постійний моніторинг небажаних явищ та аналіз їх зв'язку з препаратом, що досліджується.

Використовувався комплексний підхід, що включав такі методи: клініко-психопатологічний (вивчення скарг, клінічного анамнезу, катамнезу, психопатологічного стану та його динаміки); психодіагностич-

Таблиця 1. Клініко-психопатологічні прояви депресивного спектра в пацієнтів із рекурентними депресивними розладами в динаміці (n = 42)

Показник, який оцінюється	День 1	День 42	День 90
	% $\pm$ m%	% $\pm$ m%	% $\pm$ m%
Афективні прояви	100,00 $\pm$ 0,00	59,52 $\pm$ 7,67*	14,29 $\pm$ 5,47*
Мотиваційно-вольові прояви	90,48 $\pm$ 4,58	42,86 $\pm$ 7,73*	9,52 $\pm$ 4,58*
Когнітивні прояви	88,06 $\pm$ 5,06	52,38 $\pm$ 7,80*	11,90 $\pm$ 5,06*
Психомоторні прояви	57,14 $\pm$ 7,73	26,19 $\pm$ 6,87*	4,76 $\pm$ 3,33*
Соматичні прояви	80,95 $\pm$ 6,13	47,62 $\pm$ 7,80*	7,14 $\pm$ 4,02*

Примітка: * — вірогідна відмінність показників порівняно з вихідними даними (день 1) ($p < 0,001$).

ний на базі шкали депресій Центру епідеміологічних досліджень (CES-D) [17] та шкали депресії Гамільтона (HDRS) [17]; методи математичної статистики.

Результати та обговорення

Структура клініко-психопатологічних проявів депресивного спектра в пацієнтів із рекурентними депресивними розладами на момент першої оцінки характеризувалася наявністю афективних, мотиваційно-вольових, когнітивних, психомоторних та соматичних порушень (табл. 1). Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у всіх 100,00 % обстежених провідним симптомом був пригнічений настрій. Серед мотиваційно-вольових проявів найчастіше спостерігалися зменшення активності та ініціативи (90,48 %) і відчуття відсутності перспективи (83,33 %), а в структурі когнітивних порушень — зниження концентрації уваги (88,06 %) та психічна виснаженість (80,95 %). Психомоторні порушення в групі обстежених були представлені переважно ретардацією (57,14 %), соматичні — фізичною стомлюваністю (80,95 %) та розладами сну (78,57 %).

У результаті терапії венлафаксином XR було виявлене суттєве поліпшення психічного стану пацієнтів. При оцінці клініко-психопатологічної симптоматики на 42-й та 90-й день терапії спостерігалося вірогідне зменшення інтенсивності всього спектра показників порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$). Обстеження пацієнтів на момент закінчення 90-денного курсу лікування виявило, що незначне зниження фону настрою, що не доходив до ступеня депресії, зберігалося лише в 14,29 % осіб, зниження концентрації уваги — в 11,90 % осіб, зменшення активності та ініціативи — у 9,52 %, фізична стомлюваність — у 7,14 % та ретардація — лише в 4,76 % осіб.

Аналіз клініко-психопатологічних особливостей обстежених пацієнтів був доповнений даними шка-

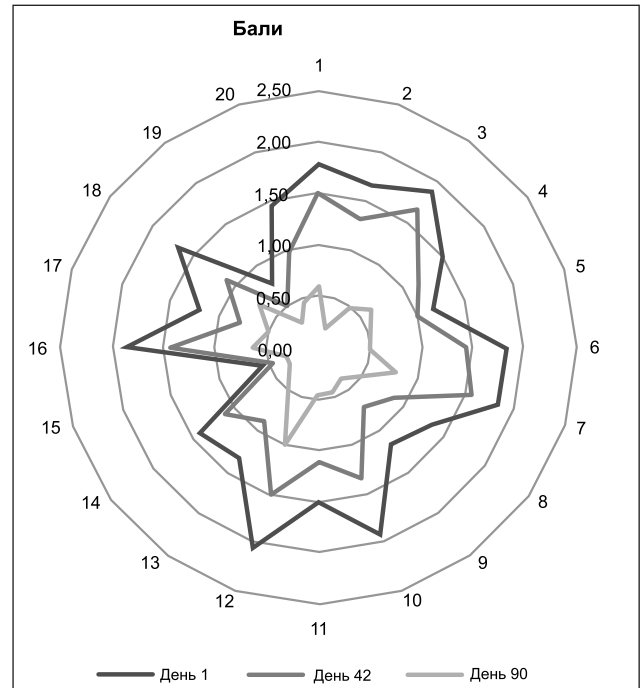


Рисунок 1. Середні значення балів за пунктами шкали CES-D у пацієнтів із рекурентними депресивними розладами в динаміці

Примітки: умовні позначення шкали: 1 — Я нервую з приводу того, що раніше мене не турбувало; 2 — Я не отримую задоволення від їжі, у мене поганий апетит; 3 — Незважаючи на допомогу друзів та членів моєї родини, мені не вдається позбутися почуття туги; 4 — Мені здається, що я не гірший за інших; 5 — Мені складно сконцентруватися на тому, чим доводиться займатися; 6 — Я відчуваю пригніченість; 7 — Все, що я роблю, вимагає від мене додаткових зусиль; 8 — Я сподіваюся на хороше майбутнє; 9 — Мені здається, що моє життя склалося невдало; 10 — Я відчуваю занепокоєння, страхи; 11 — У мене поганий нічний сон; 12 — Я відчуваю себе щасливою людиною; 13 — Мені здається, що я став менше говорити; 14 — Мене турбує почуття самотності; 15 — Оточуючі налаштовані недружно щодо мене; 16 — Життя дає мені задоволення; 17 — Я легко можу заплакати; 18 — Я відчуваю смуток, нудьгу; 19 — Мені здається, що люди мене не люблять; 20 — У мене немає сил та бажання починати будь-що робити.

Таблиця 2. Показники за шкалою CES-D у пацієнтів із рекурентними депресивними розладами в динаміці

Група обстежених за тяжкістю розладу	% ± m% (n = 42)	Середні значення балів
День 1		
Розлад легкого ступеня тяжкості	11,91 ± 5,06	21,20 ± 2,86
Розлад середнього ступеня тяжкості	54,76 ± 7,77	27,57 ± 1,38
Розлад важкого ступеня тяжкості	33,33 ± 7,36	36,57 ± 4,42
День 42		
Розлад легкого ступеня тяжкості	30,95 ± 7,22	19,69 ± 1,32
Розлад середнього ступеня тяжкості	59,53 ± 7,67	27,28 ± 1,17
Розлад важкого ступеня тяжкості	9,52 ± 4,58	35,00 ± 2,16
День 90		
Показники норми	85,71 ± 5,47	10,47 ± 4,32
Розлад легкого ступеня тяжкості	14,29 ± 5,47	18,67 ± 1,32

ли депресій Центру епідеміологічних досліджень США (CES-D) [17]. Шкала CES-D належить до суб'єктивних та призначена для виявлення та оцінки тяжкості депресії. Необхідно враховувати, що шкала CES-D є інструментом самодіагностики й відображає сприйняття пацієнтами власної хвороби та, як наслідок, якості їхнього життя.

На момент першого обстеження за шкалою CES-D діагностовані переважно розлади помірного ступеня тяжкості (54,76 % хворих) (табл. 2). Розлади важкого та легкого ступеня тяжкості виявлені в 33,33 та 11,91 % пацієнтів відповідно. При цьому діагноз важкого депресивного епізоду з урахуванням критеріїв МКХ-10 був встановлений лише в 21,43 % обстежених, що може свідчити про суб'єктивну переоцінку тяжкості свого стану в 11,90 % пацієнтів цієї категорії. Середнє значення балів за шкалою CES-D у групі обстежених для розладів легкого, помірного та важкого ступенів тяжкості становило 21,20; 27,57 та 36,57 бала відповідно.

На 42-й день терапії венлафаксином XR зареєстроване вірогідне зменшення відсотка клінічних проявів важкого депресивного епізоду (9,52 % осіб; $p < 0,005$). На момент завершальної оцінки (день 90) за шкалою в обстежених пацієнтів відзначалися показники, що відповідають розладам лише легкого ступеня тяжкості та субклінічним проявам депресії в 14,29 та 85,71 % осіб відповідно.

Більш детальний аналіз середнього значення балів за пунктами шкали CES-D наведений на рис. 1. Найбільші показники у групі обстежених при першій оцінці відзначалися за такими пунктами: 12 — «Я не почуваю себе щасливою людиною» ($2,06 \pm 0,67$ бала), 10 — «Я відчуваю занепокоєння, страхи» ($1,92 \pm 0,63$ бала), 3 — «Незважаючи на допомогу друзів та членів моєї родини, мені не вдається позбутися почуття туги» ($1,88 \pm 0,69$ балів), 16 — «Життя не дає мені задоволення» ($1,86 \pm 0,78$ бала). При завершальній оцінці за пунктами шкали CES-D показники 1–14 та 16–20 були вірогідно меншими, ніж при першому обстеженні ($t \geq 3,714$). Отримані дані свідчать, що в результаті терапії досліджуваним препаратом у пацієнтів цієї категорії відзначалося суттєве полегшення суб'єктивного відчуття тяжкості свого стану та підвищення й відновлення самооцінки.

Для об'єктивізації оцінки клінічної структури епізоду та його редукції в динаміці використовувалася психометрична шкала депресії Гамільтона [17]. За шкалою HDRS було встановлено, що стан переважної більшості пацієнтів (64,29 %) на 1-й день оцінки відповідав помірному депресивному епізоду. У той же час важкому та легкому депресивним епізодам відповідав стан 21,43 та 14,28 % осіб відповідно. На 42-й день терапії частка хворих на тяжкий депресивний епізод зменшилася в > 2 рази, на 90-й день терапії ознак важкого епізоду в групі обстеже-

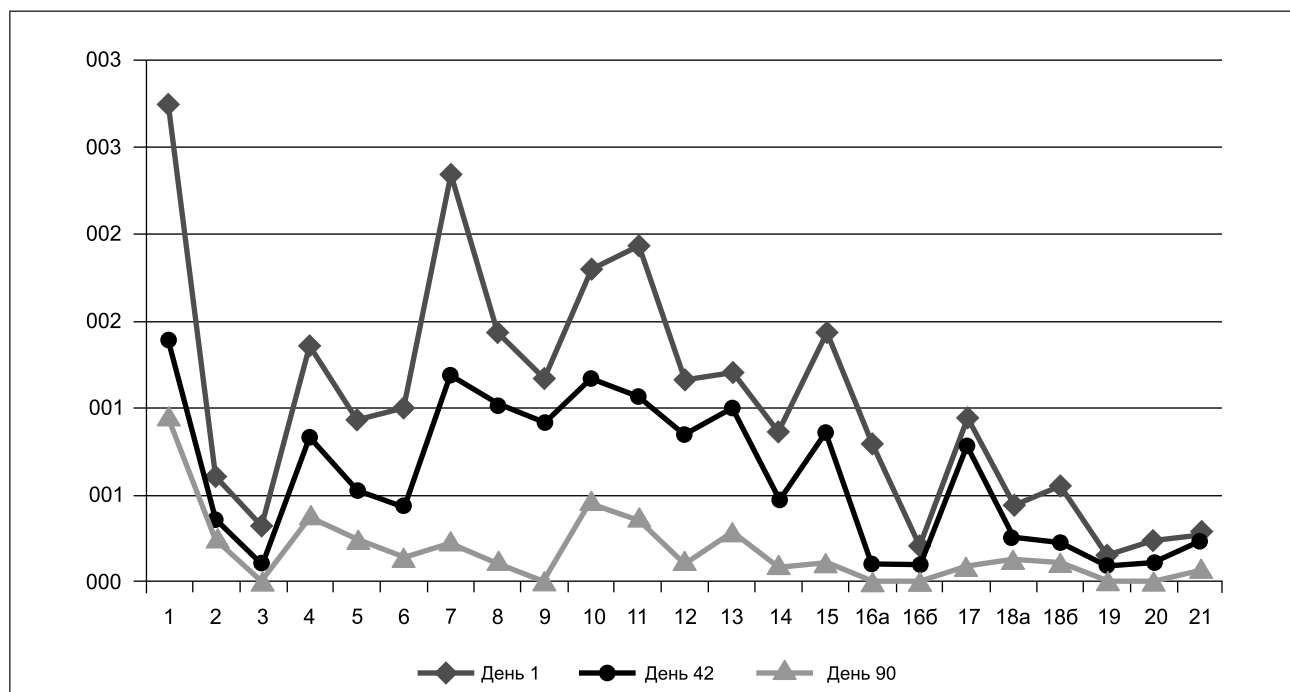


Рисунок 2. Динаміка показників шкали HDRS у пацієнтів із рекурентними депресивними розладами

Примітки: умовні позначення шкали: 1 — депресивний настрій; 2 — почуття провини; 3 — суїцидальні наміри; 4 — інсомнія рання; 5 — інсомнія середня; 6 — інсомнія пізня; 7 — робота та діяльність; 8 — загальмованість; 9 — ажитація; 10 — психічна тривога; 11 — соматична тривога; 12 — шлунково-кишкові соматичні симптоми; 13 — загальні соматичні симптоми; 14 — генітальні симптоми; 15 — іпохондричні розлади; 16a — втрата ваги за анамнезом; 16b — втрата ваги фактична; 17 — критичність; 18a — добові коливання; 18b — добові коливання, ступінь; 19 — деперсоналізація та дереалізація; 20 — параноїдні симптоми; 21 — obsесивні та компульсивні симптоми.

них не виявлено. При цьому на 42-й день у результаті проведеної терапії досліджуванім препаратом середнє значення балів для тяжкого та помірного депресивних епізодів знизилося на $> 30\%$.

Детальний аналіз середнього значення балів за пунктами шкали HDRS наведений на рис. 2.

У хворих із рекурентними депресивними розладами до терапії відзначалися такі найбільші показники: 1 — депресивний настрій ($2,75 \pm 0,52$ бала), 7 — робота та діяльність ($2,34 \pm 0,93$ бала), 11 — соматична тривога ($1,93 \pm 0,75$ бала), 10 — психічна тривога ($1,80 \pm 0,67$ бала), 15 — іпохондричні розлади ($1,57 \pm 0,82$ бала).

Оцінка стану пацієнтів у динаміці продемонструвала, що вираженість клінічних проявів за переважною більшістю пунктів шкали HDRS ($60,87\%$) — 1, 3–8, 10–15 та 186 — уже на 42-й день лікування вірогідно зменшилася порівняно з першим обстеженням ($t \geq 2,2030$), що переконливо свідчить про ефективність обраної терапії. Найбільше зниження проявів депресії спостерігалось за пунктами: 1 — депресивний настрій, 7 — робота та діяльність, 11 — соматична тривога, 10 — психічна тривога ($t \geq 10,4486$, $t \geq 6,0217$, $t \geq 5,6152$ та $t \geq 4,7404$ відповідно). Таким чином, оцінка стану пацієнтів на 42-й день терапії венлафаксином XR свідчить про суттєве підвищення їх соціальної адаптації.

Під час дослідження проводився моніторинг небажаних явищ на всіх етапах терапії. На фоні прийому венлафаксину XR серйозних небажаних явищ у пацієнтів не виявлено. Серед зареєстрованих побічних ефектів, що, можливо, пов'язані із прийомом досліджуваного препарату, визначені: незначне підсилення тривоги ($11,90\%$ осіб), нудота транзиторного характеру ($9,52\%$), вегетативні прояви несистемного характеру ($4,76\%$). Варто зазначити, що вказані небажані явища редукувалися самостійно, додаткова терапія не застосовувалася, доза досліджуваного препарату не змінювалася.

Висновки

Таким чином, результати клінічного застосування венлафаксину XR при рекурентних депресивних розладах показали його високу антидепресивну активність. У $88,10\%$ хворих мав місце чіткий позитивний терапевтичний ефект зі зменшенням ступеня тяжкості клінічної симптоматики (за HDRS) на 50% і більше.

Завдяки широкому спектру антидепресивної дії, а також хорошій переносимості Лафаксин XR може бути рекомендований як препарат вибору при лікуванні тяжких і помірних депресивних епізодів. Препарат із вираженою антидепресивною активністю збалансованої дії Лафаксин XR (венлафаксин) на сучасному етапі розвитку психофармакотерапії по праву може бути віднесений до високоефективних представників класу антидепресивних сполук.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. *Depression. The treatment and Management of depression in adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90.* Режим доступу: www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guidance-243833293
2. *Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. Под ред. В.Н. Краснова. М., 2008. 215 С.*
3. *Марута Н.О., Панько Т.В., Федченко В.Ю., Семікіна О.Є. Клініко-психопатологічні прогностичні фактори перебігу первинних депресивних розладів. Психічне здоров'я. 2017. Т. 2, вип. 51. С. 117-119.*
4. *Бауэр М., Пфенніг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 1: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год. Современная терапия психических расстройств. 2015. 4. 33-39.*
5. *Дробіжєв М.Ю., Овчинников А.А., Кикта С.В. Механизмы действия антидепрессантов и патогенез психических расстройств. В чем соответствия? Социальная и клиническая психиатрия. 2017. 27 (3). Р. 94-101.*
6. *Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br. J. Psychiatry. 2001. 178. Р. 234-241.*
7. *Vermeiden M.L., Mulder P.G., van den Broek W.W., Bruijn J.A. A double-blind randomized study comparing plasma level-targeted dose imipramine and high-dose venlafaxine in depressed inpatients. J. Psychiatr. Res. 2013. 47. 10. Р. 1337-1342.*
8. *Entsuah A.R. et al. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered Venlafaxine, selective serotonin reuptake, or placebo. J. Clin. Psychiatry. 2001. 62. 11. Р. 869-877.*
9. *Вельтищев Д.Ю. Эффективность венлафаксина (велаксин) при лечении депрессии: результаты современных исследований. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. 11. Р. 79-81.*
10. *Nemeroff C.B., Entsuah R., Benattia I., Demitrack M., Sloan D.M., Thase M.E. Comprehensive analysis of remission with venlafaxine versus SSRI. Biol. Psychiatry. 2008. 63. Р. 424-434.*
11. *Ястребов Д.В. Терапевтически резистентные депрессии в клинике пограничной психиатрии. Журнал неврологии и психиатрии. 2011. 111. 4. С. 47-50.*
12. *Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В., Тимофеев И.В., Ладыженский М.Я., Сердитов О.В. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии. Трудный пациент. 2007. 11. С. 72-78.*
13. *Barak Y., Swartz M., Barcuch Y. Venlafaxine or a second SSRI: switching after treatment failure with an SSRI among depressed inpatients: a retrospective analysis. Progr. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. 2011. Vol. 35. Р. 1744-1747.*
14. *Бурчинский С.Г. Венлафаксин в лечении депрессивных расстройств: от фармакологии к фармакотерапии. НейроNews. Здоров'я України. 2015. № 7. С. 30-34.*

15. Smith D., Dempster C., Glanville J. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2002. 180. P. 396-404.

16. Федченко В.Ю. Фактори прогнозу формування, перебігу та виходу депресивних розладів (клініко-психопатологічні, патофизиологічні та біохімічні підходи). Автореф. дис... д-ра мед. наук. Харків, 2019. 43 с.

17. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 209 с.

UA-LAFA-PUB-112020-009

Отримано/Received 02.11.2020

Рецензовано/Revised 13.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

Марута Н.А., Федченко В.Ю.

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

Эффективность препарата Лафаксин XR (венлафаксин) в терапии рекуррентных депрессивных расстройств

Резюме. Актуальность. Увеличение распространенности депрессивных расстройств является важной медико-социальной проблемой современной психиатрии. Главным методом лечения депрессий является фармакотерапия. Применение эффективных и безопасных антидепрессантов остается актуальным вопросом психиатрической практики. **Цель исследования:** изучение эффективности и безопасности венлафаксина XR в терапии пациентов с рекуррентными депрессивными расстройствами. **Материалы и методы.** Венлафаксин XR назначали в дозе 75 мг в сутки с шагом титрования 2 недели до 225 мг в сутки, что обусловлено спектром нейрорхимической активности препарата и вовлечением желательных норадренергических эффектов указанной дозировки, на протяжении 90 дней. Особенности клинического состояния пациентов и его динамика оценивались комплексно до лечения (день 1), в

процессе терапии (день 42), а также после завершения лечения (день 90). Проводили постоянный мониторинг нежелательных явлений и анализ их связи с исследуемым препаратом. **Результаты.** Была выявлена высокая терапевтическая эффективность и безопасность венлафаксина XR. У 88,10 % пациентов имел место четкий положительный эффект с уменьшением степени тяжести клинической симптоматики (по HDRS) на 50 % и более. **Выводы.** Благодаря широкому спектру антидепрессивного действия, а также хорошей переносимости венлафаксин XR может быть рекомендован в качестве препарата выбора при лечении тяжелых и умеренных депрессивных расстройств.

Ключевые слова: депрессивные расстройства; рекуррентные; клиничко-психопатологические проявления; антидепрессивная терапия; венлафаксин; Лафаксин XR

Maruta N.O., Fedchenko V.Yu.

SE "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Effectiveness of Lafaxin XR (venlafaxine) in the therapy of recurrent depressive disorders

Abstract. Background. The increasing prevalence of depressive disorders is an important medical and social problem in current psychiatry. The basic method for depression treatment is pharmacotherapy. The application of effective and safe antidepressants remains a relevant issue in psychiatric practice. The purpose of the study is to investigate the effectiveness and safety of venlafaxine XR in the therapy of patients with depressive disorders. **Materials and methods.** Venlafaxine XR was used in a dose of 75 mg a day with 2-week step titration to the dose of 225 mg a day during 90 days due to the spectrum of neurochemical activity of the medication and involvement of desired noradrenergic effects of the dose mentioned. The peculiarities of the clinical condition and its dynamics were complexly assessed before treatment (day 1), during

the treatment period (day 42), and after the therapy (day 90). The persistent monitoring of adverse events and the analysis of their relationship with the studied medication were performed.

Results. Venlafaxine XR demonstrated high therapeutic effectiveness and safety. 88.10 % of patients experienced a positive effect with decreasing severity degree of clinical picture (on HDRS) by 50 % and over. **Conclusions.** Due to both the wide spectrum of antidepressive action and good tolerance venlafaxine XR can be recommended as a drug of choice for the treatment of moderate to severe depressive disorders.

Keywords: depressive disorders; recurrent; clinical and psychopathologic manifestations; antidepressive therapy; venlafaxine; Lafaxin XR



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проект — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги

БУКВАМЕД
медична література

Київ, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П. Л. Шупика, тел.: +38 (044) 353-72-45, +38 (099) 095-24-94, +38 (098) 761-70-10

Також можна замовити книги в інтернет-магазині «Буквамед»

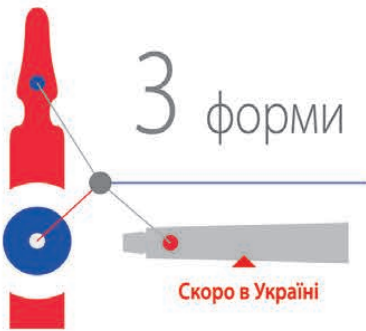
www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26, або написати нам на e-mail: info@mif-ua.com.

СЕРТОФЕН

dexketoprofen

Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб



Засіб ПЕРШОЇ ЛІНІЇ
для купірування
больового синдрому¹

Зупиняє **БІЛЬ**



надовго*

РОЗШИРЕННЯ
МОЖЛИВОСТЕЙ
АНАЛГЕТИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ²

Скоро в Україні

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

¹ Рязанов В.В., Горохова С.Г. Фармакоэкономические аспекты купирования острого болевого синдрома диклофенаком и декскетопрофена трометамолом // Трудный пациент. – 2012. – №6.

² Дексалгин будущие анальгетической терапии уже сегодня // Аптека online. – 2006. – №567.

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

УДК 616-009.7+616.314-009.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218249>

Свістільнік Р.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Сучасні концепції виникнення болю та можливості його подолання в загальній лікарській практиці

Резюме. У статті наведені сучасні уявлення про механізми виникнення больового синдрому, його клінічні прояви та різновиди згідно з останніми опублікованими даними Міжнародної асоціації з вивчення болю. Оскільки в клінічній практиці найбільш часто зустрічається ноцицептивний тип болю або його комбінації з невropатичним і ноципластичним болем, було проведено аналіз ефективності його лікування з використанням нестероїдних протизапальних засобів, особливо модифікованого неселективного інгібітору циклооксигенази декскетопрофену (Сертофен), та ефективності останнього в лікуванні гострого больового синдрому порівняно з іншими нестероїдними протизапальними засобами. Під час різноманітних досліджень було встановлено, що одноразові та повторні дози декскетопрофену триметамолу забезпечують ефективно знеболювання при лікуванні гострого больового синдрому різного походження та ступеня тяжкості, а також мають сприятливий профіль безпеки та переносимості, що обумовлює його широке використання як на стаціонарному, так і на амбулаторному рівні, включаючи використання у поліморбідних пацієнтів.

Ключові слова: больовий синдром; нестероїдні протизапальні засоби; лікування

У 2020 році Міжнародною асоціацією з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP) вперше з 1979 року було оновлене загальне визначення болю та його розуміння. Отже, згідно з IASP, біль — неприємне сенсорне й емоційне переживання, пов'язане або таке, що здається пов'язаним з дійсним або потенційним пошкодженням тканин [1].

IASP розробила переглянуте визначення разом з шістьма примітками, щоб краще передати особливості і складність переживання болю, а саме: біль — це завжди особистий досвід, на який тією чи іншою мірою впливають біологічні, психологічні та соціальні чинники; біль і ноцицепція — різні явища, біль не може бути виведений тільки з активності сенсорних нейронів; завдяки своєму життєвому досвіду люди пізнають поняття болю; звіт людини про переживання як про біль повинен поважатися; хоча біль зазвичай відіграє адаптивну роль, він може несприятливо впливати на функції, соціальне та психологічне бла-

гополуччя; вербальний опис є лише одним із декількох способів вираження болю; нездатність спілкуватися не заперечує можливості того, що людина або тварина відчуває біль [1].

У сучасному розумінні визначають декілька типів болю (ноцицептивний, невropатичний і ноципластичний), що в першу чергу відображає механізми їх виникнення та клінічні особливості прояву.

Одним із найбільш частих типів болю, з яким стикається лікар у щоденній практиці, є ноцицептивний біль. Ноцицептивний біль — це біль, який виникає через активацію ноцицепторів у нервовій тканині з фактичним пошкодженням або загрозою пошкодження тканини [2].

При пошкодженні тканини вивільняються медіатори запалення: простагландини, продукти арахідонової кислоти, брадікінін, цитокіни, гістамін, серотонін тощо. У результаті подразнення ноцицепторів поріг болю зменшується і збільшуються відповіді на підпо-

рогові стимули, викликаючи первинну гіпералгезію. Ця периферична сенсibiliзація є процесом, який сприяє посиленню болю від місця травми і має функцію захисту тканини від більшого пошкодження, додаючи час на відновлення пошкодження [3].

Класичний ноцицептивний біль виникає при таких патологіях, як: ревматоїдний артрит і артрози, травми і поранення, неспецифічний біль у спині, вісцеральний біль тощо [4].

Другий вид болю, який, за різними даними, становить від 6,9 до 10 % у генеральній популяції, це невропатичний біль, який поділяють на центральний (травма спинного мозку, інсульт, розсіяний склероз) та периферичний невропатичний біль (постгерпетична невралгія, тригемінальна невралгія, діабетична полінейропатія) [5].

У виникненні невропатичного болю відіграє роль низка периферичних і центральних механізмів, які часто взаємопов'язані. Одними з периферичних механізмів виникнення невропатичного болю можуть бути: спонтанна ектопічна активність в пошкоджених нейронах, обумовлена зміною структури натрієвих каналів у регенеруючих аксонах пошкоджених нервів, патологічні взаємодії між нервовими волокнами (імпульс, що йде від нейрона з пошкодженою мієліновою оболонкою, може потрапляти на сусідні волокна, та/або виникають перехресні розряди в нейронах спінального ганглію з виникненням циркулюючого нервового імпульсу та формуванням так званого порочного кола патологічної імпульсації), розвиток гіперчутливості нейронів до катехоламінів, симпатичне посилення болю [6].

З центральних механізмів виникнення невропатичного болю головним чином слід відзначити центральну сенситизацію, яка полягає в підвищенні чутливості ноцицептивних нейронів у центральній нервовій системі (ЦНС) до нормального або підпорогового аферентного імпульсу унаслідок гіперзбудливості нейронів зі стійкою деполаризацією постсинаптичної мембрани нейронів іонами кальцію. Цей стан обумовлений появою ектопічних спонтанних розрядів у пошкоджених нервових волокнах, що доповнює порочне коло периферичної патологічної імпульсації центральним компонентом. Серед інших центральних механізмів невропатичного болю можна відзначити ефект спраутинга та феномен накручування (wind-up). Ефект спраутинга полягає в проникненні відростків А β -волокон до С-волокон і призводить до того, що невеликі (тактильні) імпульси, які передаються А β -волокнами, сприймаються як біль. Це значною мірою збільшує потік больових сигналів у задній ріг спинного мозку. При феномені накручування (wind-up) відповідь нейронів на кожний наступний больовий імпульс підвищується навіть в тому випадку, якщо величина цього імпульсу не змінюється. У подальшому розвивається дефіцит гальмування, який виникає через загибель гальмівних інтернейронів унаслідок ексайтотоксичності. Слідом за цими змінами спостерігається зменшення щільності рецепторів ГАМК у задньому розі спинного мозку [6].

Наслідком вищенаведених механізмів є формування чітких клінічних симптомів невропатичного болю, а

саме: гіпералгезія (посилення больової реакції на шкідливі стимули), алодинія (зниження больового порогу), гіперпатія (надмірна суб'єктивна реакція на больові і не больові стимули, яка зберігається протягом тривалого часу), вторинна гіпералгезія (поширення больових відчуттів за межі тканинного ушкодження) [5].

У 2017 році IASP було введено новий термін на позначення третього різновиду болю, а саме «ноципластичний біль», який фактично замінив раніше існуючий термін «дисфункціональний біль».

Ноципластичний біль — це біль, який виникає через зміну ноцицепції, незважаючи на відсутність явних доказів наявності пошкодження або загрози пошкодження тканини, що викликає активацію периферичних ноцицепторів, або відсутність доказів захворювання чи ураження соматосенсорної системи, що викликають біль. Головна відмінність ноципластичного болю від ноцицептивного і невропатичного полягає в тому, що при традиційному обстеженні не вдається виявити причину болю або органічні захворювання, які могли б пояснити походження болю [6].

Ноципластичний біль обумовлений не первинною патологією відповідного органа або системи, а нейробіологічними, нейрофізіологічними, нейрохімічними і морфологічними змінами в ЦНС. Основними факторами, що сприяють розвитку цього виду болю, є психологічні, соціальні фактори й емоційний стрес. Ці фактори відіграють ключову роль у порушенні адекватної роботи низхідної норадренергічної і серотонінергічної системи. У підсумку це призводить до того, що звичайні не больові стимули починають сприйматися як больові [8].

Оскільки в клінічній практиці найбільш часто зустрічається ноцицептивний біль або його комбінації з невропатичним і ноципластичним болем (рис. 1) [4], його ефективне лікування може сприяти більш швидкому покращенню стану хворого та якості його життя. Більше того, ефективне його лікування може запобігти його хронізації та формуванню на його основі невропатичного та ноципластичного больового синдрому, що ускладнюватиме перебіг захворювання і відтермінуватиме одужання хворого.

Відомо, що препаратами вибору в лікуванні ноцицептивного або змішаного болю є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Однак і тут існують певні моменти, які необхідно брати до уваги при їх використанні, особливо знеболюючий потенціал та безпеку застосування в окремих категорій пацієнтів, а також їх патологію.

Найбільш важливим механізмом НПЗЗ є здатність пригнічувати циклооксигеназу (ЦОГ) — фермент, що каталізує перетворення вільних поліненасичених жирних кислот в простагландини, а також інші ейкозаноїди — тромбосани (перш за все тромбосан А2) і простациклін (простагландин І2) [9].

Відомо, що НПЗЗ поділяються на неселективні інгібітори ЦОГ (тобто пригнічують обидва ферменти ЦОГ-1 і ЦОГ-2) та селективні (пригнічують переважно ЦОГ-2). Більш детальний поділ НПЗЗ за впливом на різновиди ЦОГ подано в табл. 1.

Таблиця 1. Класифікація НПЗЗ за селективністю до різних форм ЦОГ [10]

Селективні інгібітори ЦОГ-1	Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти
Неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2	Більшість НПЗЗ: диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, декскетопрофен тощо
Селективні інгібітори ЦОГ-2	Німесулід, мелоксикам, етодолак
Високоселективні інгібітори ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб, парекоксиб
Інгібітори ЦОГ-3	Парацетамол

Установлено, що обидва ізоферменти (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) беруть участь у регулюванні і модуляції такого патологічного процесу, як запалення. А ЦОГ-2, що традиційно вважається «патологічною», відповідальна за низку фізіологічних процесів, таких як регуляція репродуктивної функції, функції нирок, ремоделювання кісткової тканини, регулювання функції підшлункової залози (табл. 2) [10, 11]. З огляду на той факт, що в патофізіологічних механізмах розвитку больового синдрому беруть участь обидва ізоферменти ЦОГ, найбільш доцільним є використання препаратів із збалансованою інгібуючою активністю щодо ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [11].

ЦОГ — основний, але не єдиний таргетний білок НПЗЗ. Тому препарати цієї групи мають істотні відмінності як у фармакологічній дії, так і в побічних реакціях [12].

Порівняння селективної анальгезуючої активності щодо ступеня пригнічення синтезу простагландинів показало, що деякі НПЗЗ із сильними анальгетичними властивостями є слабкими інгібіторами синтезу простагландинів, і навпаки, інші НПЗЗ, здатні активно пригнічувати синтез простагландинів, мають слабкі анальгезуючі властивості. Таким чином, має місце дисоціація між анальгезуючою і протизапальною активністю НПЗЗ. Цей феномен пояснюється тим, що анальгетична дія деяких НПЗЗ пов’язана не тільки з пригніченням центральних і периферичних простагландинів, але й із впливом на синтез та активність інших нейроактивних речовин, які відіграють ключову роль у сприйнятті больового імпульсу в ЦНС [9].

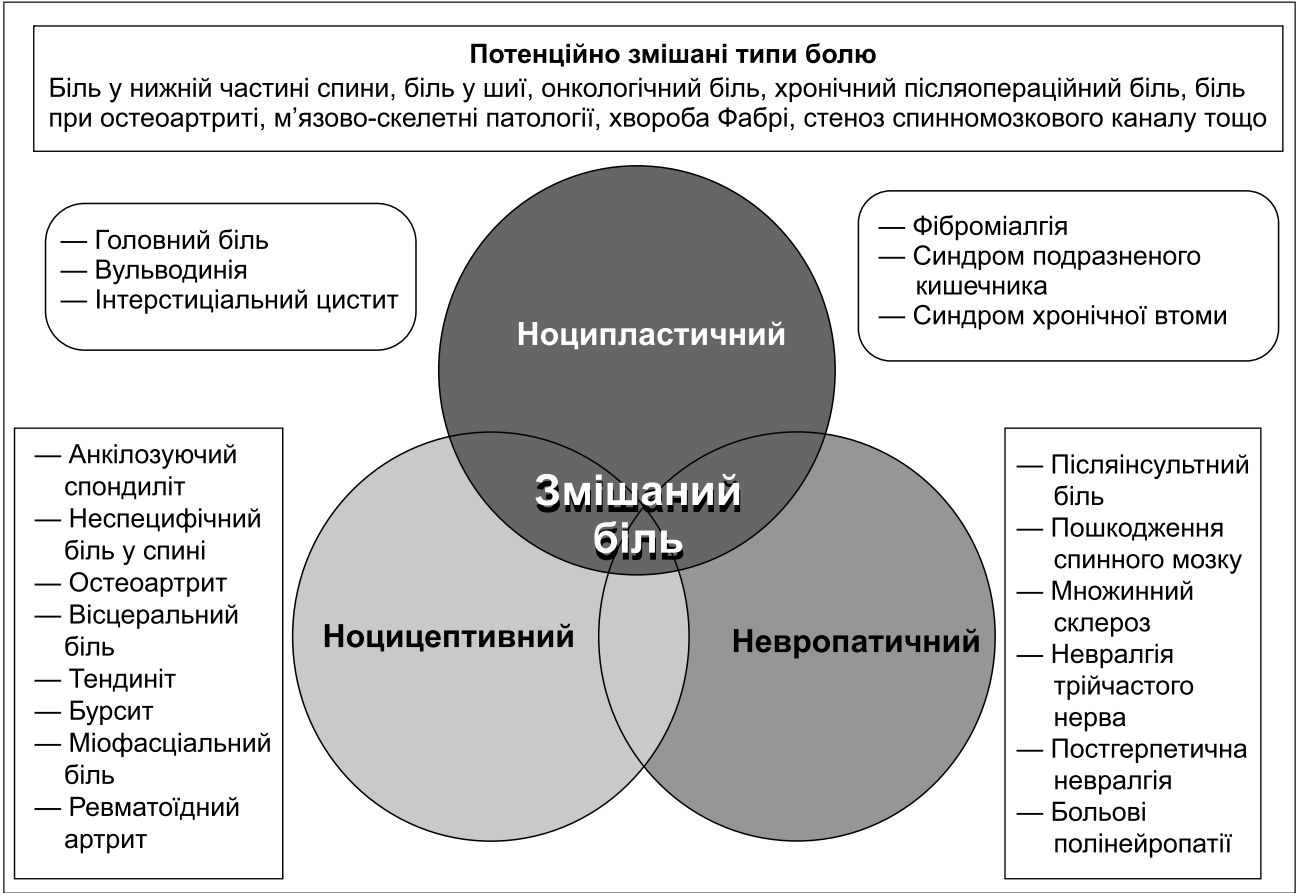


Рисунок 1. Три різні типи болю, визначені IASP (модифіковано згідно з R. Freynhagen et al., 2019).

Таблиця 2. Функціональна активність ЦОГ [10]

ЦОГ 1 (конститутивна)	ЦОГ-2 (регулівна)
Гомеостатична функція — Цитопротекція — Активація тромбоцитів — Функція нирок Патологічна функція — Запалення	Патологічна функція — Запалення — Біль — Лихоманка — Порушення проліферації Репарація тканин Фізіологічна функція — Репродукція — Функція нирок — Ремодельовання кісток — Функція підшлункової залози — Тонус судин

Завдання практичного лікаря полягає в тому, щоб серед безлічі анагетиків правильно вибрати препарат для пацієнта, беручи до уваги всі показання і проти-показання, адекватно підібрати дозу анагетиків. При цьому бажано використовувати препарат з максималь-ною швидкістю розвитку протибольового ефекту і міні-мальним ризиком ускладнень із боку шлунково-киш-кового тракту (ШКТ) без шкоди для ефективності [13].

Відомо, що неселективні щодо ЦОГ НПЗЗ викли-кають більш виражений анагетичний ефект порівня-но з селективними препаратами, але при цьому мають більший спектр побічних реакцій, частота яких збіль-шується з віком. Серед НПЗЗ найбільшу анагетичну активність має кетопрофен, який, будучи неселектив-ним інгібітором ЦОГ, також не позбавлений загальних для НПЗЗ побічних реакцій [14].

Субстанція «звичайного» кетопрофену являє со-бою рацемат, тобто рівномірну суміш енантіомерів — «дзеркальних» право- (S+) і лівообертальних (R-) сте-реоізомерів молекул діючої речовини. Енантіомерами (оптичними ізомерами) є пари оптичних речовин-анти-подів, що характеризуються протилежними за знаком і однаковими за величиною обертаннями в площині по-ляризації світла при ідентичності всіх інших фізичних та хімічних властивостей. Представники групи НПЗЗ, похідні арилпропіонових кислот, до яких відноситься кетопрофен, містять асиметричний атом вуглецю. Ре-човини, пов'язані з цим атомом, можуть формувати дві різні конфігурації однієї молекули (енантіомери). При цьому тільки правообертальний стереоізомер (S+) ке-топрофену має фармакологічну (аналгетичну, протиза-пальну) активність, блокуючи фермент ЦОГ-2, що бере участь в утворенні простагландинів у вогнищі ушко-дженої тканини. Синтез цих простагландинів викликає формування ноцицептивного болю і розвиток процесів ексудативного запалення в місці пошкодження тканин. Лівообертальний стереоізомер (R-) практично не має фармакологічної активності, але при цьому його ме-таболіти відповідальні за розвиток небажаних ефектів кетопрофену. Хімічна ідентифікація правообертального стереоізомеру кетопрофену та встановлення його ролі в розвитку фармакологічного ефекту дозволили створити новий лікарський препарат — декскетопрофену троме-

тамол, який являє собою водорозчинну сіль правообер-тального стереоізомеру кетопрофену [15].

Правообертальний ізомер кетопрофену декске-топрофен має кращий профіль гастроінтестинальної переносимості та менше метаболічне навантаження на організм завдяки можливості використання більш низьких терапевтичних доз. Крім того, важливим є той факт, що декскетопрофен метаболізується в організмі без участі цитохромів печінки, що значно знижує ри-зик міжлікарської взаємодії. Вплив декскетопрофену на вироблення медіаторів болю на рівні ЦНС обумов-лений його здатністю проникати через гематоенцефа-лічний бар'єр завдяки високій ліпофільності. Ефек-тивність декскетопрофену трометамолу в дозі 50 мг внутрішньом'язово була подібна 4 мг морфіну підшкір-но за швидкістю настання ефекту, проте тривалість зне-болювання була значно більшою [11].

Отже, декскетопрофен є повноцінним протизапаль-ним засобом з периферичною дією через інгібування ЦОГ-2 (яка надмірно експресується під час перифе-ричного запального процесу) і центральною дією на спинний мозок і гліальні клітини через інгібування ЦОГ-1 (помірно пригнічує ЦОГ-2 і сильно — ЦОГ-1) та пригнічення деполяризації нейронів задніх стовпів спинного мозку [16].

Протизапальна дія декскетопрофену може здій-снюватися за допомогою модулювання метаболізму простагландинів і лейкотрієнів, а також інгібування матричних металопротеїназ. Антиагрегаційні ефекти декскетопрофену можуть бути обумовлені пригнічен-ням тромбоксан-A2-синтетази на 72 ± 49 %. Показа-но також, що декскетопрофен на відміну від молекул порівняння не пригнічує рецептори нейротрофічних факторів BDNF/NT-3 (ген NTRK2) і аденілатцикла-зи (ADCY6 і ADCY7), а отже, не справляє негативного впливу на когнітивну сферу і пам'ять [12].

У дослідженні на моделі запального процесу було виявлено активацію NO та 5-HT (серотонінергічних) шляхів під дією декскетопрофену, які відіграють важли-ву роль у системному антиноцицептивному ефекті [17].

Поєднання декскетопрофену з трометамолом спри-яє прискоренню абсорбції активної речовини і швидко-му ефекту [18].

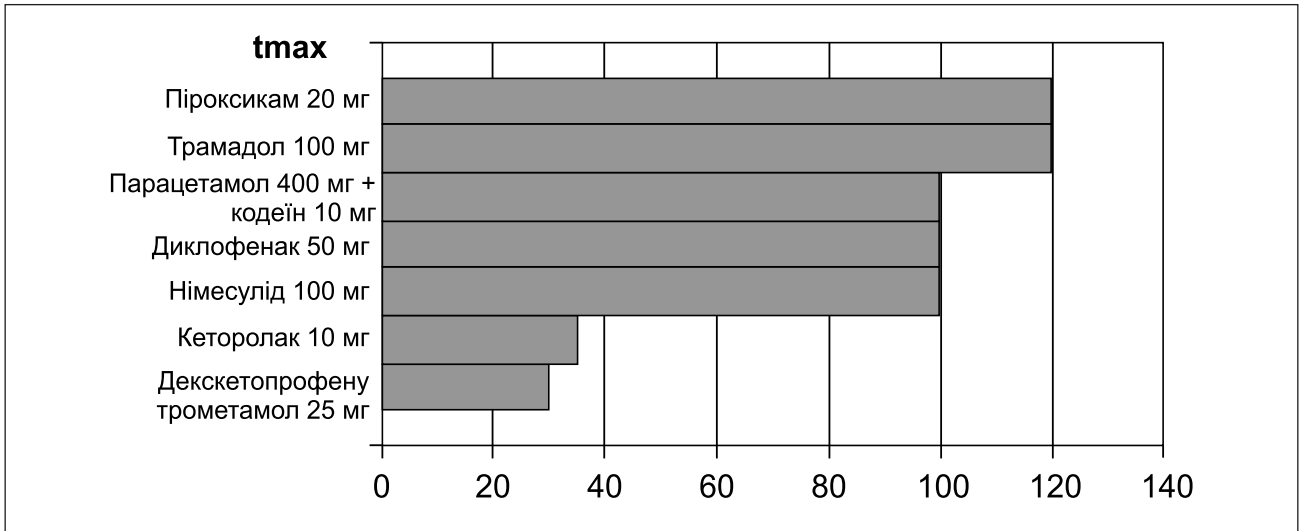


Рисунок 2. Швидкість досягнення tmax при прийомі всередину декскетопрофену й низки НПЗЗ з анальгетиками (модифіковано згідно з Н.В. Чичасовою, 2009) [14]

Декскетопрофену трометамол швидко і повністю всмоктується після прийому всередину, а максимальна концентрація в плазмі крові досягається швидше, ніж при прийомі кетопрофену, — за 15–45 хв [9].

На рис. 2 показана швидкість настання знеболюючого ефекту різних НПЗЗ, серед яких найшвидшу дію має декскетопрофен.

Висока інгібуюча активність декскетопрофену щодо ЦОГ-1 і ЦОГ-2 визначає його центральні і периферичні анальгетичні ефекти, а висока протизапальна активність препарату поєднується з доброю переносимістю [18].

Цікавим аспектом для НПЗЗ, необхідним для вибору препарату, є порівняння їх знеболюючої активності. Для визначення ефективності препарату у відповідній дозі досить часто використовують епідеміологічний показник ефективності медичного втручання, а саме number-needed-to-treat (NNT, число, необхідне для лікування). NNT показує кількість пацієнтів, яким потрібно приймати препарат, щоб досягти принаймні 50% полегшення болю, порівняно з плацебо протягом 4–6 годин.

За результатами одного з метааналізів була продемонстрована тенденція залежного від дози ефекту декскетопрофену. Так, NNT для декскетопрофену в дозі 12,5 мг становить 3,5, у дозі 25 мг — 3,0, а в дозі 50 мг — 2,1 [19].

Для порівняння, за результатами різних досліджень, NNT для вальдекоксибу 40 мг і ібупрофену 800 мг становить 1,6, кеторолаку в дозі 60 мг внутрішньом'язово — 1,8 та в дозі 30 мг — 3,4, парацетамолу 1000 мг — 3,4 та в дозі 500 мг — 3,7, напроксену в дозі 275 мг — 3,1 та в дозі 550 мг — 3,0, аспіріну 1000 мг — 2,4 та в дозі 500 мг — 4,4 [20].

Окрім індексу NNT, для порівняння ефективності НПЗЗ між собою при різних патологіях з больовим синдромом також проводилися окремі дослідження, які вказували на особливості знеболюючої ефективності декскетопрофену, а також його безпечності. Найбільш

цікавими можуть бути дослідження з порівнянням декскетопрофену і НПЗЗ широкого використання та вираженою анальгетичною активністю, а саме: диклофенаку, кеторолаку, лорноксикаму і парацетамолу.

Порівняння декскетопрофену і диклофенаку для лікування неспецифічного болю в спині у 185 пацієнтів продемонструвало більш високу ефективність декскетопрофену на всіх етапах лікування. Декскетопрофен був ефективнішим відносно як інтенсивності болю, так і ступеня непрацездатності [21].

Також декскетопрофен у дозі 50 мг внутрішньовенно за 30 хвилин до закінчення лапароскопічної холецистектомії виявився ефективнішим в післяопераційному знеболюванні порівняно з диклофенаком 75 мг внутрішньовенно, крім того, додаткове використання опіоїдів було значно нижчим при використанні декскетопрофену ($p < 0,01$) [22].

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому паралельному дослідженні порівнювалася анальгетична ефективність декскетопрофену і кеторолаку у 115 онкологічних пацієнтів з болем, викликаним метастазами пухлини в кістки. Препарат порівняння кеторолак призначали всередину по 10 мг 4 рази на добу. Протягом дослідження було встановлено, що декскетопрофен і кеторолак продемонстрували подібну знеболюючу дію з тенденцією до більш вираженого анальгетичного ефекту на сьомий день лікування у декскетопрофену. При оцінці загальної ефективності більш високий відсоток пацієнтів і лікарів оцінили декскетопрофен як «досить ефективний» або «дуже ефективний» препарат порівняно з кеторолаком. Відсоток пацієнтів, виключених з дослідження з будь-якої причини, у тому числі через недостатність терапевтичного ефекту або небажані явища, був нижчим у групі декскетопрофену, ніж у групі кеторолаку. Небажані ефекти при використанні кеторолаку виникали частіше, ніж при використанні декскетопрофену: у 24 і 16 % пацієнтів відповідно [23].

Порівняння декскетопрофену з лорноксикамом проводили при оцінці післяопераційного болю та опіоїдзберігаючого ефекту після великих ортопедичних операцій. Декскетопрофен вводили у дозі 50 мг, а лорноксикам 8 мг внутрішньовенно 2 рази на добу. У дослідженні було встановлено, що декскетопрофен перевершує лорноксикам з точки зору анагетичної ефективності та сприяє меншому використанню опіоїдів [24].

Ефективність запобіжного знеболювання з порівнянням декскетопрофену і парацетамолу проводили при планових оперативних втручаннях з приводу дискектомії в поперековому відділі хребта у 75 пацієнтів. Пацієнт отримував перорально 25 мг декскетопрофену, або 500 мг парацетамолу, або плацебо за 30 хвилин до введення анестезії. У подальшому знеболювання проводилося за потребою, з використанням морфію. Дослідження продемонструвало, що використання декскетопрофену 25 мг було пов'язано зі зменшенням використання морфію на 35 % протягом 24 годин після операції порівняно з плацебо. Парацетамол у дозі 500 мг не виявив очікуваного опіоїдзберігаючого ефекту [25].

Одним із нових напрямків використання декскетопрофену є лікування гострих нападів мігрені. Було встановлено, що декскетопрофен покращує контроль болю протягом 48 годин і зменшує потребу у використанні інших протимігренозних засобів у пацієнтів із нападами мігрені [26].

Так, в одному з досліджень оцінювалися ефективність і переносимість двох доз декскетопрофену порівняно з плацебо. Дев'яносто три пацієнти з принаймні одним нападом мігрені на місяць за попередні 6 місяців були зараховані та рандомізовані до прийому 25 і 50 мг декскетопрофену та плацебо у рандомізованому подвійному сліпому одноцентровому плацебо-контрольованому дослідженні. Первинною кінцевою точкою були безболісні епізоди через 2 години після прийому препарату. Частота безболісних епізодів після прийому 50 мг декскетопрофену була суттєво більшою проти плацебо (33,8 проти 14,7 %, $p = 0,0065$), тоді як доза 25 мг була ефективнішою, ніж плацебо, хоча різниця не досягала статистичної значущості (23 проти 14,7 %, $p = 0,1182$) [27].

Також під час дослідження 42 пацієнтів декскетопрофен після внутрішньовенного введення перевершував плацебо в ефективності лікування гострих нападів мігрені (22,3 проти 55,4 %), що вказувало на його значиму ефективність у контролі мігренозних нападів [28].

Перспективним у контролі тяжкого больового синдрому виявилось комбінування декскетопрофену 25 мг з трамадолом в дозі 75 мг. NNT такої комбінації становив 1,6 (95% довірчий інтервал від 1,3 до 2,1). Додавання трамадолу до декскетопрофену призводило до більшого купірування болю протягом тривалого часу (медіана тривалості 8,1 год) [29, 30].

При лікуванні НПЗЗ велике значення має безпека їх використання. Відомо, що неселективні НПЗЗ, до яких відноситься декскетопрофен, можуть викликати побічні дії переважно з боку ШКТ, що необхідно мати на увазі при їх призначенні.

Індуковані НПЗЗ шлунково-кишкові кровотечі є частою причиною госпіталізації. Окрім виразкової хвороби в анамнезі у пацієнта, їх ризик залежить від конкретного препарату та його дози, а також від супутнього лікування [31].

Основні побічні ефекти, характерні для декскетопрофену, як і для всієї групи НПЗЗ, це диспептичні явища (0,1–1 % випадків), озноб, набряки кінцівок, фотосенсибілізація, рідко (0,01–0,1 %) — ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, дуже рідко (менше за 0,01 %) — алергічні реакції і бронхоспазм, порушення функції нирок, підвищення артеріального тиску [13].

Особливо цікавими є дослідження з порівняння побічних ефектів НПЗЗ. У дослідженні J. Laporte et al. (2004) було виконано аналіз 4309 випадків кровотечі з ШКТ, діагностованої у пацієнтів старше за 18 років. Після вторинного виключення в аналіз було включено 2813 випадків. Контрольну групу становили 7193 пацієнти. Дослідження проводили у вісімнадцяти лікарнях Італії та Іспанії. Основний показник результату: співвідношення шансів (СШ) кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для кожного препарату з урахуванням потенційних змін. Індивідуальні ризики для кожного НПЗЗ залежали від дози. Кеторолак асоціювався з найвищим ризиком (24,7; 95% ДІ 8,0, 77,0). Для нових НПЗЗ ризики були такими: ацеклофенак — 1,4 (95% ДІ 0,6, 3,3), целекоксиб — 0,3 (95% ДІ 0,03, 4,1), декскетопрофен — 4,9 (95% ДІ 1,7, 13,9), мелоксикам — 5,7 (95% ДІ 2,2, 15,0), німесулід — 3,2 (95% ДІ 1,9, 5,6) та рофекоксиб — 7,2 (95% ДІ 2,3, 23,0). Ризик суттєво збільшився у пацієнтів з пептичною виразкою та/або кровотечами у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту в анамнезі, а також у тих, хто приймав антиагрегантні препарати. Таким чином, СШ на тлі прийому декскетопрофену становило 4,9, що було нижчим, ніж у мелоксикаму (СШ 5,7) і особливо кеторолаку (СШ 24,7). Більшість випадків кровотеч, які зареєстровані на тлі прийому декскетопрофену, виникали при використанні його добової дози, що перевищує 50 мг. У пацієнтів, які отримували дозу менше за 50 мг, ризик розвитку кровотечі був значно меншим [31].

Оскільки Європейське агентство з лікарських засобів та інші контролюючі органи виявили занепокоєння щодо профілю безпеки НПЗЗ, був оцінений профіль безпеки перорального застосування декскетопрофену триметамолу для лікування гострого легкого та помірного болю різного походження в реальних умовах використання, особливо в умовах первинної медичної допомоги. Проспективне когортне дослідження було розроблене для оцінки переносимості декскетопрофену порівняно з іншими анальгетиками, що часто призначаються. Інтенсивність болю оцінювали на початковому рівні та на 1-й та 7-й дні лікування препара-

том за допомогою 100-мм візуальної аналогової шкали. Загалом у дослідження було включено 7337 пацієнтів (середній вік — 46 [33–61] років); порівнювали декскетпрофен ($n = 5429$), диклофенак ($n = 485$), ібупрофен ($n = 479$), парацетамол ($n = 459$), метамізол ($n = 207$), ацеклофенак ($n = 103$), напроксен ($n = 74$), піроксикам ($n = 69$) та дексібупрофен ($n = 32$). Причинами застосування НПЗЗ були: патологія опорно-рухового апарату, головний біль, дисменорея та одонталгія. Метамізол/парацетамол та декскетпрофен показали найнижчу поширеність побічних дій (2,7 та 3,6 % відповідно), тоді як ацеклофенак/диклофенак показали найвищу поширеність (8,2 %) ($p < 0,0001$). Найчастіше під час лікування НПЗЗ спостерігались порушення, які були пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (3,5 % пацієнтів, 84 % усіх побічних дій), з нервовою системою (0,4 %) та шкірою (0,1 %). Більшість з повідомлених порушень (91,3 %) були легкої та помірної інтенсивності (303 із 332), і лише 3,3 % з них вважалися тяжкими (11 із 332). Беручи метамізол/парацетамол як еталонну групу, співвідношення шансів (95%) становили: 1,30 (0,77–2,19) для декскетпрофену, 1,57 (0,79–3,13) для ібупрофену та дексібупрофену, 2,31 (0,64–8,27) для напроксену, 2,63 (0,85–8,15) для піроксикаму та 3,37 (1,87–6,06) для ацеклофенаку/диклофенаку. Таким чином, ці результати підтвердили безпеку перорального використання декскетпрофену у пацієнтів з гострим болем різної етіології, що спостерігалось і в попередніх дослідженнях, і підтримують використання декскетпрофену як препарату першої лінії за затвердженими терапевтичними показаннями [32].

В одному з нещодавніх досліджень декскетпрофен використовували у 870 хворих із болем у суглобах, спині, головним болем, дисменореєю тощо. Більшість отримували рекомендовану дозу 50–75 мг/добу протягом у середньому 1 тижня. Виявлялося статистично значиме покращення ($p < 0,0001$) показників болю серед пацієнтів, незалежно від стану здоров'я та дозування декскетпрофену і тривалості його використання. У досліджуваній популяції спостерігалася низька (2,8 %) частота побічних явищ. Більшість побічних ефектів були несуттєвими і не порушували повсякденне функціонування [33].

Отже, декскетпрофену трометамол — це модифікований неселективний інгібітор ЦОГ зі швидким початком дії, доступний у формі як для перорального, так і для парентерального введення. Одноразова доза декскетпрофену трометамолу забезпечує ефективне знеболювання при лікуванні гострого болю, такого як післяопераційний біль (стоматологічна та нестоматологічна хірургія), ниркова колька, гострі порушення опорно-рухового апарату та дисменорея, а також зменшує споживання опіоїдів у післяопераційному періоді. Він швидко починає діяти і добре переноситься під час короткочасного лікування [34].

Розчин декскетпрофену для ін'єкцій універсальний в плані шляхів його введення: його можна вводити як внутрішньом'язово, внутрішньовенно струминно, так і внутрішньовенно краплинно, що вигідно від-

різняє його від багатьох інших знеболюючих НПЗЗ. Рекомендована ін'єкційна доза для дорослих 50 мг кожні 8–12 годин. При необхідності можливе повторне введення засобу з 6-годинним інтервалом. Добова доза становить 150 мг. Для інфузій уміст ампули (2 мл) розводять в 30–100 мл фізіологічного розчину. Анальгезуюча дія настає через 30 хвилин і продовжується 4–8 годин [9, 18].

Використання таблетованих форм декскетпрофену трометамолу (Сертофен) рекомендовано в дозах 12,5 мг кожні 4–6 годин або 25 мг кожні 8 годин, добова доза не повинна перевищувати 75 мг, тобто 1 таблетка 3 рази на добу.

Однак схеми і тривалість використання таблетованого й ін'єкційного декскетпрофену можуть відрізнятися залежно від вираженості і тривалості больового синдрому, а також переносимості препарату.

Так, Т.В. Каймак та ін. (2013) для лікування гострих больових синдромів у поперековій ділянці ефективно використовували таблетований декскетпрофен у дозі 25 мг тричі на добу протягом 5 днів [35].

У дослідженні Е.Ю. Плотникова та ін. (2020) декскетпрофен у дозі 25 мг тричі на добу протягом 7 діб показав високу ефективність і безпечність у лікуванні гострого болю в ший та спині [36].

Для лікування гострого болю в нижній частині спини Н. Zippel et al. (2007) безпечно і ефективно використовувався декскетпрофен у дозі 50 мг двічі на добу протягом 2 діб [37].

Слід відзначити, що після використання декскетпрофену парентерально протягом 1–2 діб подальше лікування може бути продовжене з використанням таблетованих форм до повного усунення больового синдрому.

Важливим аспектом у використанні в клінічній практиці декскетпрофену трометамолу (Сертофен) є анонсування фірмою World Medicine, вперше в Україні, виходу нової форми декскетпрофену у вигляді Сертофен гелю для місцевого застосування. Сертофен гель містить 12,5 мг декскетпрофену в 1 г речовини і може використовуватися для місцевого лікування запального процесу та больового синдрому при захворюваннях суглобів, пошкодженні сухожилків і м'язів, зумовленому травмами та дегенеративними процесами. Гель можна використовувати 2–3 рази на добу, втираючи в уражену ділянку. Тривалість лікування може становити до 7 діб. Добра переносимість препарату та практична відсутність побічних дій робить цю форму препарату альтернативою при протипоказаннях чи непереносимості інших форм НПЗЗ.

Висновки

Декскетпрофену трометамол (препарат Сертофен фірми World Medicine) — це модифікований неселективний інгібітор ЦОГ з найшвидшим початком дії (15–30 хв) порівняно з іншими НПЗЗ, доступний у формі як для перорального, так і для парентерального (внутрішньовенно струминно або краплинно) введення.

Одноразові та повторні дози декскетопрофену трометамолу (Сертофен) забезпечують ефективне знеболювання при лікуванні гострого ноцицептивного та змішаного больового синдрому різного походження та ступеня тяжкості.

Рекомендована ін'єкційна доза для дорослих — 2 мл (50 мг) кожні 8–12 годин. При необхідності можливе повторне введення засобу з 6–8-годинним інтервалом у середньому 2–3 доби (добова доза становить 150 мг), з наступним можливим переходом на пероральну форму. Пероральні форми можна ефективно і безпечно використовувати по 1 табл. (25 мг) 2–3 р/добу (добова доза становить 75 мг/добу), у середньому 5–7 діб. Форма гелю може використовуватися для місцевого лікування протягом 7 діб.

Висока протизапальна активність препарату поєднується з коротким періодом напіввиведення та сприятливим профілем безпеки і переносимості, що обумовлює його широке використання як на стаціонарному, так і на амбулаторному рівні, включаючи використання у поліморбідних пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. 161(9). 1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Treede R.D., Rief W., Barke A., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain*. 2019. 160(1). 19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
3. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011. 152(3). 2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030.
4. Freynhagen R., Parada H.A., Calderon-Ospina C.A., et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. 35(6). 1011–1018. doi: 10.1080/03007795.2018.1552042.
5. Rosenberger D.C., Blechschmidt V., Timmerman H., Wolff A., Treede R.-D. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of Neural Transmission*. 2020. 127(4). 589–624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7.
6. Жумалиева В.А. Современные представления о патогенезе нейропатической хронической боли. *Медицина и экология*. 2015. № 4. С. 25–32.
7. Trouvin A.-P., Perrot S. New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019. 33(3). 101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007.
8. Chimenti R.L., Frey-Law L.A., Sluka K.A. Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Phys. Ther.* 2018. 98(5). 302–314. doi: 10.1093/ptj/pty030.
9. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Иваноков А.Н., Джумтова Э.Д. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. *Неврология и психиатрия*. 2012. № 5. С. 36–40.
10. Романенко И.Г., Горобец С.М., Коняева Е.И. и др. Применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в детской стоматологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. № 15(4). С. 320–323.
11. Побел Е.А. Сравнительное исследование препарата Дексалгин и других анальгетиков, применяемых для послеоперационного обезболивания. *Поликлиника*. 2012. № 2. С. 40–42.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Сравнительный хемотрептозный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. № 10(1). С. 47–54. doi:10.14412/2074-2711-2018-1-47-54.
13. Пилипович А.А. Декскетопрофен: возможности применения в неврологии. *Consilium Medicum*. 2018. № 20(9). С. 71–75. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.71-75.
14. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium Medicum*. 2009. № 11(2). С. 50–55.
15. Пчелинцев М.В. Болевой синдром в онкологии. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2020. № 9. С. 146–154. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-146-154.
16. Romero-Alejo E., Puig M.M., Romero A. Antihyperalgesic effects of dexketoprofen and tramadol in a model of postoperative pain in mice — effects on glial cell activation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2016. 68(8). 1041–50. doi: 10.1111/jphp.12584.
17. Mirandaa H.F., Sierraltab F., Arandab N., Noriega V., Prieto J.C. Pharmacological profile of dexketoprofen in orofacial pain. *Pharmacological Reports*. 2016. 68(6). 1111–1114. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.08.003
18. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Коншу Н.В. Возможности декскетопрофена в лечении болевого синдрома на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 5. С. 263–268.
19. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin. Pharmacol.* 2008. 8. 11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
20. Ong C.K.S., Lirk P., Tan C.H., Seymour R.A. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research*. 2007. 5(1). 19–34. doi: 10.3121/cmr.2007.698.
21. Brzeziński K., Wordliczek J. Comparison of the efficacy of dexketoprofen and diclofenac in treatment of non-specific low back pain. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013. 1. 52–56.
22. Anil A., Kaya F.N., Yavaşcaoglu B., Efe E.M., Türker G., Demirci A. Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2016. 32. 127–133. doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.02.020.
23. Rodriguez M., Contreras D., Galvez R., et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003. 104(1–2). 103–110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0.
24. Sivriköz N., Koltka K., Güreşti E., Büğət M., Şentürk M., Özyalçın S. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *AĞRI*. 2014. 26(1). 23–28. doi: 10.5505/agri.2014.09821
25. Kesimci E., Güntüş T., İzdeş S., Şen P., Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *AĞRI*. 2011. 23(4). 153–159. doi: 10.5505/agri.2011.86548.

26. Yang B., Xu Z., Chen L., Chen X., Xie Y. The efficacy of dexametopfen for migraine attack. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine*. 2019. 98(46). e17734. doi: 10.1097/MD.00000000000017734.
27. Mainardi F., Maggioni F., Pezzola D., Zava D., Zanchin G. Dexametopfen Trometamol in the Acute Treatment of Migraine Attack: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled, Dose Optimization Study. *The Journal of Pain*. 2014. 15(4). 388-394. doi: 10.1016/j.jpain.2013.12.006.
28. Gungor F., Akyol K.C., Kesapli M., et al. Intravenous dexketopfen vs placebo for migraine attack in the emergency department: A randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2016. 36(2). 179-184. doi: 10.1177/0333102415584604.
29. Andrew Moore I R., Gay-Escoda C., Figueiredo R., et al. Dexketopfen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *The Journal of Headache and Pain*. 2015. 16. 60. doi: 10.1186/s10194-015-0541-5.
30. Varrassi G., Hanna M., Macheras G., et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketopfen and tramadol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. 33(6). 1165-1173. doi: 10.1080/03007995.2017.1310092.
31. Laporte J-R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004. 27(6). 411-20. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
32. Carne X, Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketopfen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009. 31(8). 533-40. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.
33. Rey-Matias R.R., Leochico C.F.D., Nilo G.S. Effectiveness and Safety of Oral Dexametopfen for Mild to Moderate Pain among Filipino Adults: A Post-marketing Surveillance Study. *J. Pain Relief*. 2018. 7. 319. doi: 10.4172/2167-0846.1000319.
34. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketopfen trometamol in acute pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2019. 35(2). 189-202. doi: 10.1080/03007995.2018.1457016.
35. Каймак Т.В., Калиева А.К., Оспанов Б.Т., Чайко В.И., Ишмухаметов Р.Ш. Боль в спине: купирование острых болевых синдромов поясничной области вертеброгенного генеза. *Медицина*. 2013. № 11. С. 53-56.
36. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Исаков Л.К. и др. Эффективность и безопасность различных нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в шее и спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020. № 12(2). С. 42-47. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-42-47.
37. Zippel H., Wagenitz A. multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketopfen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin. Drug Investig.* 2007. 27(8). 533-43. doi: 10.2165/00044011-200727080-00002.

Отримано/Received 09.11.2020

Рецензовано/Revised 20.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2020 ■

Свистильник Р.В.

Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, г. Вінниця, Україна

Современные концепции возникновения боли и возможности ее преодоления в общей врачебной практике

Резюме. В статье приведены современные представления о механизмах возникновения болевого синдрома, его клинические проявления и разновидности согласно последним опубликованным данным Международной ассоциации по изучению боли. Поскольку в клинической практике наиболее часто встречается ноцицептивный тип боли или его комбинации с невропатической и ноципластической болью, был проведен анализ эффективности его лечения с использованием нестероидных противовоспалительных средств, в особенности модифицированного неселективного ингибитора циклооксигеназы декскетопрофена (Сертофен), и эффективности последнего в лечении острого болевого

синдрома в сравнении с другими нестероидными противовоспалительными средствами. В ходе различных исследований было установлено, что однократные и повторные дозы декскетопрофена трометамола обеспечивают эффективное обезболивание при лечении острого болевого синдрома различного происхождения и степени тяжести, а также имеют благоприятный профиль безопасности и переносимости, что обуславливает его широкое использование как на стационарном, так и на амбулаторном уровне, включая использование у полиморбидных пациентов.

Ключевые слова: болевой синдром; нестероидные противовоспалительные средства; лечение

R.V. Svistilnik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Modern concepts of pain and the opportunities of its overcoming in general medical practice

Abstract. The article presents modern ideas about the mechanisms of pain, clinical manifestations, and its varieties based on the latest published data of the International Association for the Study of Pain (IASP). As the nociceptive type of pain or its combination with neuropathic and nociplastic pain are the most common in clinical practice, the effectiveness of its treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was analyzed, in particular, the modified non-selective cyclooxygenase inhibitor (COX) and its effectiveness

in the treatment of acute pain compared to other NSAIDs. Various studies have shown that single and repeated doses of dexketopfen trometamol provide effective analgesia in the treatment of acute pain of various origins and severity, as well as have favorable safety and tolerance profile that substantiates its widespread use both inpatient and ambulatory, including the use in polymorbid patients.

Keywords: pain syndrome; non-steroidal anti-inflammatory drugs; treatment

Поверни ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



АЗАГІЛІН®

РАЗАГІЛІН

- Препарат вибору для початкової терапії хвороби Паркінсона¹
- Підсилює дію леводопи в комбінованій терапії²
- Вироблено в Європі (Галенікум Хелс, С.Л., Іспанія)³

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-AZAH-IMI-082019-001

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Азагілін® (Azahilin).

Склад. Діюча речовина: расагілін; 1 таблетка містить 1,44 мг расагіліну тартрату, який відповідає 1 мг расагіліну. Допоміжні речовини: трегалози дигідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза. **Лікарська форма.** Круглі плоскі таблетки білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B D02. **Фармакологічні властивості.** Расагілін є потужним і необоротним селективним інгібітором моноаміноксидази В (МАО-В), що може спричинити підвищення позаклітинного рівня дофаміну у мозку. **Показання.** Монотерапія при ідіопатичному паркінсонізмі або як ад'ювантна терапія (із застосуванням леводопи) з коливаннями кінцевої дози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутня терапія іншими інгібіторами МАО (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад такими, що містять звіробій продірявлений) або петидином (перерва між відміною расагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів). Тяжка печінкова недостатність. **Побічні реакції.** Грип, карцинома шкіри, лейкопенія, алергія, депресія, галюцинації, головний біль, кон'юнктивіт, запаморочення, стенокардія, риніт, метеоризм, дерматити, біль у кістках та м'язах, біль у шії, артрити, потяги до сечовипускання, гарячка, стомлюваність, зниження апетиту, патологічні сновидіння, дискінезія, дистонія, синдром зап'ятого каналу, порушення мозкового кровообігу, риніт, ортостатична гіпотензія, біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті, біль у шії, зниження маси тіла, випадковий падіння. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ГАЛЕНІКУМ ХЕЛС, С.Л./GALENICUM HEALTH, S.L. Р.П. МОЗ України № UA/17013/01/01. Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032. 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. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early PD: the TEMPO study. *Aroh Neurol.* 2004. 59. 1937-43. 2. Адаптовано: Rascoi O., Brooks D.J., Melamed E. et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO. Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005. 365. 947-54. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Азагілін. Р.П. МОЗ України № UA/17013/01/01. Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032.

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

УДК 616.858:616.89-008.45/.46-085.21

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218700>

Поливода М.В.

Медицинский центр «Панацея», г. Херсон, Украина

Разагилин: ингибитор МАО-В второго поколения для лечения болезни Паркинсона

Резюме. Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, затрагивающее от 1 до 2 % людей старше 60 лет. Разагилин — мощный и необратимый ингибитор моноаминоксидазы типа В (МАО-В), который был одобрен для лечения БП. Разагилин ингибирует МАО-В более эффективно, чем селегилин, и имеет преимущество — прием один раз в день. В нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях разагилин показал свою эффективность в качестве монотерапии при ранней БП и в качестве дополнительной терапии при поздней стадии БП. Было показано, что разагилин оказывает болезнь-модифицирующее, нейропротекторное и антиапоптотическое действие. Представлены данные о его эффективности при моторных нарушениях при болезни Паркинсона и скорости развития эффекта на фоне его назначения. При этом прием разагилина не сопровождается серьезными нежелательными явлениями как при монотерапии, так и в сочетании с леводопой и агонистами дофамина.

Ключевые слова: разагилин; болезнь Паркинсона; монотерапия; комбинированная терапия; шкала UPDRS

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний в пожилой популяции. Она поражает 1,5–2,0 % лиц в возрасте старше 60 лет и 4 % лиц старше 80 лет. БП связана с некрозом дофаминергических нейронов черной субстанции (substantia nigra), что приводит к снижению содержания дофамина в синаптических щелях [1].

Для лечения БП применяют множество лекарственных средств, среди которых особое место занимают ингибиторы моноаминоксидазы типа В (ингибиторы МАО-В). Их история начинается более 50 лет назад, когда Kálmán Magyar был открыт первый представитель этого класса — селегилин. Исследования данного препарата довольно быстро показали, что его селективное необратимое ингибирование МАО-В не сопровождается тяжелым побочным эффектом, характерным для неселективных необратимых ингибиторов МАО, таких как ниламид. Известно, что ниламид при сочетании со многими молочными, мясными, рыбными и другими продуктами приводит к повышению содержания тирамина в крови. В результате развивается «сырный синдром», харак-

теризующийся гипертоническими кризами и рядом других проявлений [2].

Поскольку селективные ингибиторы МАО-В препятствуют разрушению дофамина, но не других медиаторов, они лишены антидепрессивной активности. Зато данная фармакологическая группа стала терапией первой линии при БП, поскольку устраняет дефицит дофамина [2].

Помимо этого, для селегилина был характерен ряд дополнительных свойств. В частности, благодаря его пропаргиламиновой структуре он проявлял нейропротекторные и антиапоптотические свойства [2].

С 2005 г. в Европе и 2006 г. в США на фармацевтическом рынке появился новый селективный необратимый ингибитор МАО-В второго поколения разагилин. Для него характерны все вышеперечисленные эффекты селегилина, включая дополнительные свойства (в состав разагилина также входит пропаргиламиновая структура) [2, 3].

По сравнению со старым препаратом разагилин сильнее ингибирует МАО-В и принимается один раз в день [4]. Селегилин метаболизируется до потенциально нейротоксичных амфетаминовых метаболитов, тогда как разагилин в основном метаболизируется до 1-(R)-аминоиндана, который не имеет нейротоксических эффектов [5–8].

Учитывая значительную популярность разагилина, во многом заменившего в клинической практике се-легилин [5], мы посвятили настоящий обзор краткой характеристике фармакологических и терапевтических свойств разагилина, с опорой на результаты крупных научных исследований и метаанализов.

Эффективность разагилина на разных стадиях болезни Паркинсона

В нескольких крупных рандомизированных исследованиях разагилин продемонстрировал эффективность в качестве монотерапии на ранних стадиях БП и в качестве дополнительной терапии на поздних стадиях болезни. В нашей статье рассмотрим наиболее крупные исследования и сделаем обзор метаанализов, в которых показаны клинические эффекты разагилина.

Монотерапия при ранней болезни Паркинсона

Исследование TEMPO

TEMPO было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием разагилина у 404 пациентов с ранней стадией БП. Пациенты были рандомизированы по приему разагилина в дозе 1 или 2 мг/сутки или плацебо. После 6-месячной плацебо-контролируемой фазы исследования проводилась открытая фаза, в течение которой все наблюдавшиеся пациенты принимали разагилин 2 мг/сутки. Первичным показателем эффективности было изменение общего балла по унифицированной рейтинговой шкале БП UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale, максимальная оценка по шкале UPDRS достигает 176 пунктов, при этом ее более высокие значения соответствуют большей выраженности симптомов заболевания) — сравнивали исходные показатели и данные после 26 недель лечения. Вторичными конечными точками были: когнитивный дефицит; трудности с повседневной деятельностью (ADL); оценка моторных субшкал UPDRS, а также оценка основных симптомов (тремор, ригидность, брадикинезия, нестабильность походки и изменения осанки) [9].

Анализ 26-недельных результатов показал значимое улучшение общей оценки по шкале UPDRS и оценки по моторному компоненту шкалы в группах лечения разагилином 1 и 2 мг/сутки по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Среднее (стандартное отклонение (SD)) количество баллов по UPDRS на 26-й неделе составило:

- 24,8 (12,3) в группе разагилина 1 мг/сутки;
- 26,6 (11,8) в группе разагилина 2 мг/сутки;
- 28,4 (14,3) в группе плацебо [10].

После первых 6 месяцев исследования была начата вторая 6-месячная фаза, в которой пациенты, предварительно получавшие плацебо, были переведены на лечение разагилином 2 мг/сутки. Те, кто изначально получал активный препарат, продолжили его получать.

Рабочей гипотезой было то, что если лечение разагилином обладает не просто симптоматическим, но

и модифицирующим течение болезни действием, то группа, лечение которой было начато с задержкой, не должна достичь такого же улучшения, что и группа с ранним началом лечения. Основным критерием эффективности было изменение общей оценки по шкале UPDRS на 52-й неделе лечения.

В конце 52-й недели лечения среднее изменение общей оценки по шкале UPDRS в трех группах лечения составило:

- 3,01 в группе приема разагилина в дозе 1 мг/сутки;
- 1,97 в группе приема разагилина в дозе 2 мг/сутки;
- 4,17 в группе с отсроченным на 6 месяцев стартом лечения в дозе 2 мг/сутки.

У пациентов, получавших разагилин с начала исследования, увеличение общей оценки по шкале UPDRS было меньшим, чем в группе с отсроченным приемом.

Нежелательные явления в группах активного лечения встречались не чаще, чем в группе плацебо.

Полученные результаты исследования TEMPO свидетельствуют о возможном модифицирующем течение болезни эффекте разагилина [4]. Более того, последующее 6-летнее наблюдение показало, что различие между группами с ранним и отсроченным стартом лечения разагилином сохраняется в многолетней перспективе, причем даже спустя 6 лет пациенты с ранним началом терапии разагилином имеют оценку по UPDRS на 2,4 балла (16 %) ниже, чем пациенты, начавшие принимать препарат всего на 6 месяцев позже. Хотя в ходе 6-летнего наблюдения не удалось отметить снижения потребности в других дофаминергических средствах или отдаления момента развития моторных флуктуаций и дискинезий при раннем начале приема разагилина, достигнутый результат невозможно было объяснить только симптоматическим эффектом препарата [4, 11].

Вместе с тем исследование TEMPO не было изначально призвано доказать долгосрочность эффекта раннего назначения разагилина, однако этот эффект требует подтверждения другими более крупными исследованиями.

Исследование ADAGIO

Целью исследования ADAGIO (Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily) было доказать способность разагилина оказывать не только симптоматический эффект, но и модифицирующее влияние на течение БП. В исследование были включены 1176 ранее не лечившихся пациентов с недавно установленным диагнозом БП из 129 центров 14 стран [12]. К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила всего 4,5 месяца. Тяжесть симптомов заболевания оценивалась по унифицированной шкале оценки БП UPDRS. У включенных в исследование пациентов средняя оценка по UPDRS составила всего чуть более 20 баллов [13].

Чтобы оценить эффект разагилина 1 и 2 мг/сутки, все больные, включенные в исследование, были рандомизированы в 4 группы: в двух группах пациентам сразу же был назначен разагилин соответственно 1 и

2 мг/сутки, который пациенты принимали в течение всех 18 месяцев исследования. Пациентам двух других групп в первые 9 месяцев было назначено плацебо, а в последующие 9 месяцев они получали разагилин в дозах 1 или 2 мг/сутки.

Длительность первой фазы исследования (9 месяцев), с одной стороны, определялась необходимостью полного выявления терапевтического эффекта препарата, чтобы добиться максимальных различий между группами больных, принимавших активный препарат и плацебо, с другой стороны, она была ограничена этическими соображениями. В ходе второй фазы исследования, когда все включенные в него пациенты принимали разагилин, проводилось сравнение состояния больных, получавших препарат с самого начала или только во второй фазе исследования. Сравнение проводилось попарно для групп пациентов, принимавших в последние 9 месяцев исследования разагилин 1 и 2 мг/сутки [12, 13].

Наиболее четкие различия в динамике показателя UPDRS между группами с ранним и отсроченным началом лечения проявились при приеме более низкой дозы разагилина — 1 мг. В первые 12 недель, как и ожидалось, у пациентов, принимавших разагилин, отмечено снижение оценки по UPDRS, отражающее уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, симптомы, а вместе с ними и оценка UPDRS продолжали нарастать. Различия между группами увеличивались прежде всего за счет того, что состояние пациентов, принимавших разагилин, было в тот период относительно стабильным, а состояние больных, принимавших плацебо, продолжало ухудшаться.

С началом второй фазы исследования, когда пациентам, ранее принимавшим плацебо, был назначен разагилин в дозе 1 мг/сутки, различия между группами с 36-й по 48-ю неделю сократились за счет симптоматического эффекта препарата у пациентов, ранее принимавших плацебо. Итоговая оценка UPDRS к концу 18-го месяца в группе пациентов, принимавших 1 мг разагилина с самого начала исследования, оказалась выше исходной всего на 2,8 балла, тогда как в группе с отсроченным стартом — на 4,5.

Таким образом, статистически значимый эффект при приеме 1 мг разагилина был достигнут по всем трем исходно запланированным первичным конечным точкам исследования:

1) у пациентов с ранним стартом отмечена более низкая динамика оценки по UPDRS между 12-й и 36-й неделями, чем при отсроченном старте;

2) у пациентов с ранним стартом отмечен меньший прирост оценки по UPDRS к концу 72-й недели по сравнению с исходным уровнем, чем при отсроченном старте;

3) у пациентов с отсроченным стартом не выявлено более медленного нарастания симптомов паркинсонизма между 48-й и 72-й неделями, чем у пациентов с ранним стартом [13].

Если бы эффект разагилина имел чисто симптоматическую природу, следовало бы ожидать, что степень уменьшения симптомов под влиянием равной дозы препарата у больных с разными сроками заболевания и

разной длительностью его лечения была бы сопоставимой. Данные исследования ADAGIO свидетельствуют, что эффект разагилина заключается не только в симптоматическом действии. Раннее начало лечения разагилином в дозе 1 мг/сутки оказывает долгосрочный эффект, в результате которого за 9 месяцев у заболевания было «отвоевано» 1,7 балла (такой была разница в конце исследования между пациентами с ранним и отсроченным началом лечения). За этой небольшой цифрой скрывается 38% уменьшение скорости нарастания симптомов.

В отличие от дозы 1 мг на фоне приема 2 мг препарата оценка UPDRS у пациентов с ранним и отсроченным началом приема препарата к концу исследования почти сравнялась. Как показывают экспериментальные данные, нейропротективный эффект пропаргиламина описывается U-образной кривой, при этом более высокая и более низкая концентрации пропаргиламина приводят к снижению эффективности. Однако более вероятное объяснение заключается в том, что доза 2 мг оказывает более выраженный симптоматический эффект, маскирующий дополнительное действие, связанное с более ранним началом лечения, причем этот маскирующий эффект более отчетлив у пациентов с более легкой симптоматикой, составивших большинство в исследовании ADAGIO. Специальный ретроспективный анализ показал, что у пациентов с более высокой исходной оценкой по UPDRS (превысившей 25 баллов) модифицирующее течение заболевания действие разагилина проявлялось и на фоне приема препарата в дозе 2 мг. Различия в темпе увеличения оценки UPDRS между пациентами с ранним и отсроченным стартом лечения были достоверно выше у пациентов с более тяжелыми симптомами, чем у больных с исходно меньшей тяжестью заболевания [13].

В ходе исследования ADAGIO проводилась оценка безопасности приема разагилина: переносимость препарата была сопоставимой с таковой плацебо [12, 13].

Это соответствует результатам более раннего исследования TEMPO, в котором были включены пациенты с более выраженной симптоматикой (средняя оценка по UPDRS в этом исследовании составила 25 баллов, тогда как в ADAGIO — около 20) и в котором, как уже упоминалось, и на фоне применения разагилина в дозе 2 мг показано преимущество раннего начала приема препарата [13].

Исследование ADAGIO, как и исследование TEMPO, показало болезнь-модифицирующее действие разагилина. Было доказано преимущество широкого применения разагилина у пациентов с ранней стадией БП. Отсутствие необходимости в титровании дозы, безопасность препарата, возможность приема 1 раз в день дают возможность рассматривать его как терапию первой линии у пациентов с ранней стадией БП. Соответственно, разагилин целесообразно назначать каждому пациенту сразу после установления диагноза БП. На ранней стадии заболевания разагилин можно применять в качестве монотерапии. В дальнейшем к нему могут быть добавлены другие препараты, которые используются для лечения БП [13].

Комбинированная терапия на поздней стадии болезни Паркинсона

Исследование PRESTO

Это было многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование III фазы с участием 472 пациентов с БП, которые ежедневно имели нарушение двигательной функции (период «выключения») не менее 2,5 часа, несмотря на оптимизированное лечение леводопой [14].

Пациенты были рандомизированы для приема разагилина в дозе 1 или 0,5 мг/сутки или плацебо. Первичной конечной точкой эффективности было изменение исходного уровня среднего общего суточного времени «выключения», рассчитываемого по дневникам пациентов. Вторичной конечной точкой было общее клиническое впечатление исследователя об улучшении, измеренное по глобальной шкале, которая включала 7 баллов в диапазоне от «значительно улучшилось» до «без изменений» и до «значительно ухудшилось», а также изменения по сравнению с исходным уровнем по UPDRS по шкале активности в повседневной жизни и качество жизни по шкале PDQUALIF. Дополнительными конечными точками были: изменения по сравнению с базовым уровнем общего среднего дневного времени «включения» и «выключения» по шкале Schwab и England ADL и времени «включения» по UPDRS по шкале активности в повседневной жизни.

Первичный статистический анализ показал, что между исходным уровнем и 26-й неделей пациенты, получавшие плацебо, снизили среднюю суточную дозу леводопы $\pm$ стандартное отклонение с 12 ± 142 мг, в то время как пациенты, получавшие разагилин 0,5 мг/сутки, снизили свои дозы на 32 ± 122 мг, а пациенты, получавшие 1 мг/сутки разагилина, снизили прием леводопы примерно на 36 ± 133 мг. Большинство пациентов принимали другие противопаркинсонические препараты, включая агонисты дофамина, энтакапон и амантадин [14].

В течение периода лечения среднее общее дневное время «отдыха» уменьшилось по сравнению с исходным уровнем на 1,85 ч (29 %) у пациентов, получавших разагилин 1 мг/сутки, 1,41 ч (23 %) — при приеме 0,5 мг/сутки разагилина и 0,91 ч (15 %) — при приеме плацебо. Пациенты, получавшие разагилин в дозе 1 мг/сутки, имели на 0,94 ч меньше времени «отдыха» в день по сравнению с плацебо. Различия по сравнению с исходным уровнем между группами сохранялись на протяжении всего периода лечения. По сравнению с плацебо общее клиническое впечатление, оценка по UPDRS в части повседневной активности и UPDRS в части моторной оценки во время периодов «выключения» значительно улучшились в ходе лечения разагилином [14].

Оценка качества жизни по шкале PDQUALIF показала тенденцию к улучшению у пациентов, получавших разагилин 0,5 мг/сутки, но не 1 мг/сутки. Социальная подшкала шкалы PDQUALIF показала преимущество для обеих доз разагилина по сравнению с плацебо, подшкала прогноза показала преимущество для дозы 0,5 мг/сутки, в то время как подшкалы функ-

ции, образа, независимости, сна и мочеиспускания не показали никаких различий по сравнению с плацебо. Анализ данных показал значительное увеличение времени без периода «выключения» с обеими дозами разагилина. В группе, получавшей разагилин 0,5 мг/сутки, наблюдался больший период времени без неприятной дискинезии.

Исследование LARGO

Это было рандомизированное двойное слепое многоцентровое 18-недельное исследование фазы III разагилина у леченных леводопой пациентов с БП и двигательными нарушениями. Дизайн исследования предусматривал сравнение эффективности и безопасности разагилина и плацебо, назначаемых в дополнение к леводопе, а также сравнение эффектов энтакапона и плацебо [15].

В исследовании участвовали пациенты с длительностью периода «выключения» не менее 2,5 ч в день, несмотря на оптимальную противопаркинсоническую терапию (прием леводопы не менее 3 раз в день, не включая приема в ночное время).

На фоне приема разагилина в дозе 1 мг/сутки общая длительность периода «выключения» в течение суток уменьшилась на 1,85 ч, тогда как при приеме плацебо — на 0,91 ч. В исследовании LARGO число пациентов, у которых отмечено клинически значимое улучшение (снижение общей длительности периода «выключения» в течение суток не менее чем на 1 ч), составило 51 %, тогда как в группе, принимавшей плацебо, — 32 %. Эффективность препарата не зависела от исходных тяжести заболевания или выраженности моторных флуктуаций.

Результаты первичного анализа эффективности были аналогичными в обеих группах активного лечения у пожилых (> 70 лет) и молодых (< 70 лет) пациентов. Для пациентов, получавших разагилин, разница по сравнению с плацебо составила 0,79 ч в группе молодых пациентов и 0,76 ч — в группе пожилых, что указывает на сходство между этими группами [15].

Разагилин хорошо переносился и показал профиль безопасности, аналогичный таковому плацебо. Важно отметить, что препарат одинаково хорошо переносился в группе пожилого возраста (≥ 70 лет), без признаков учащения галлюцинаций, что является общей проблемой для агонистов дофамина. Не было зарегистрировано никаких побочных эффектов от дофаминергического лечения, таких как аномальная дневная сонливость, тошнота или отек ног [15].

Хотя в исследовании LARGO не проводилось прямого сравнения разагилина и энтакапона, дизайн исследования и практически равные исходные данные групп пациентов, принимавших разагилин и энтакапон, позволили сопоставить результаты, полученные на фоне приема двух препаратов. Прежде всего следует отметить, что оба препарата при добавлении к леводопе примерно в равной степени уменьшали продолжительность периода «выключения», увеличивали длительность периода «включения», увеличивали повседневную активность в период «выключения», уменьшали

выраженность основных симптомов паркинсонизма в период «включения». В этом исследовании оценка по III моторной части шкалы UPDRS в период «выключения» на фоне приема разагилина оказалась статистически достоверно ниже, чем на фоне приема плацебо, тогда как на фоне приема энтакапона существенных различий в сравнении с плацебо не отмечено. При оценке переносимости установлено, что некоторые побочные эффекты при приеме энтакапона отмечались несколько чаще, чем при приеме разагилина, в частности диарея, тошнота, дискинезии, галлюцинации, нарушение сна [16].

В качестве дополнительной терапии к леводопе в исследованиях LARGO и PRESTO разагиллин 0,5 или 1 мг/день значительно сокращал общее дневное время «выключения» и значительно улучшал общее клиническое состояние по данным шкалы UPDRS в части активности в повседневной жизни, а также улучшал оценку по моторной субшкале UPDRS во время «выключения» и во время «включения» по сравнению с плацебо у пациентов с поздней стадией БП. Таким образом, пероральный разагиллин в качестве дополнительной терапии к леводопе представляет собой эффективный вариант лечения взрослых пациентов с БП.

Нейропротективные и антиапоптотические свойства разагилина в экспериментальных и клинических исследованиях

Гибель нейронов при БП связывают с такими predisposing факторами, как митохондриальные дефекты, окислительный стресс и патологическая трансформация белков, что способствует развитию апоптотической гибели клеток в нигростриарном пути. Поиск фармакологических методов лечения, способных противодействовать нигростриарной дегенерации путем вмешательства в эти явления, вызвал значительный интерес к разагиллину. Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, показали, что разагиллин обладает значительными защитными свойствами в отношении популяций нейронов. Эффекты препарата, способствующие сохранению нейронов, по мнению исследователей, связаны с его пропаргильевой составляющей, а не с ингибирующим действием на MAO-B [7, 8].

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что антиапоптотическая активность разагилина связана с пропаргильевым радикалом и не объясняется собственно торможением активности MAO. Активируя антиапоптотические молекулы и связанный с протеинкиназой C митоген-активируемый протеинкиназный путь, а также снижая численность проапоптотических молекул, пропаргильевый радикал разагилина предотвращает открытие митохондриальных пор, активацию каспаз и развитие апоптотического каскада. Кроме того, он почти в 6 раз повышает уровень нейротрофического фактора GDNF, увеличивающего выживаемость дофаминергических нейронов *in vivo* и *in vitro*. Этот эффект, как показано в эксперименте,

может быть связан с активацией нуклеарного фактора κ B, общего транскрипционного фактора для GDNF, BDNF, супероксиддисмутазы и Bcl-2 [13]. Открытие митохондриальных пор предотвращалось разагилином даже в изолированных митохондриях. Активация апоптотического каскада окислительным стрессом и нейротоксинами, такая как активация каспазы 3 и фрагментация ДНК, также ингибировалась предварительной обработкой разагилином. То есть *in vitro* эти пропаргильямины могут предотвращать гибель нейронов, вызванных митохондриальным апоптотическим каскадом, и могут применяться в качестве «нейропротективных агентов» при старении и связанных с возрастом нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона и Альцгеймера [16].

Таким образом, нейропротекторная и антиапоптотическая активность, проявляемая разагилином в экспериментальных условиях, должна быть подтверждена в клинических исследованиях [7]. Однако могут ли полученные результаты в эксперименте объяснять результаты исследований TEMPO и ADAGIO, в которых показано, что раннее лечение разагилином дает преимущества и что этот препарат может замедлить прогрессирование БП на раннем этапе ее развития? С одной стороны, описанный нейропротективный механизм — это одно из объяснений результатов этих исследований. Вместе с тем нельзя исключать и альтернативных объяснений. Согласно одному из них, более раннее начало терапии разагилином способствует поддержанию внутренних компенсаторных механизмов, реализующихся в мозге у больных с ранней стадией БП. О том, что такие механизмы существуют, свидетельствуют хорошо известные данные, согласно которым первые моторные проявления заболевания возникают лишь после того, как доля погибших клеток черной субстанции достигнет 50 %, а концентрация дофамина в стриатуме снизится более чем на 80 %. Возможно, именно благодаря компенсаторным механизмам на ранней стадии БП симптоматика нарастает сравнительно медленнее, несмотря на то, что процесс гибели нейронов протекает более бурно по сравнению с последующими стадиями развития заболевания [7, 8, 13].

Утраченные возможности компенсации не могут быть восстановлены при последующем развитии заболевания. Однако более ранняя коррекция нейрохимического дисбаланса при БП может влиять на компенсаторные механизмы и способствовать достижению не только краткосрочного, но и долгосрочного результата. Поскольку невозможно четко дифференцировать истинный нейропротективный эффект препарата и его способность усиливать адаптивные компенсаторные механизмы, корректнее говорить о том, что данные исследования ADAGIO свидетельствуют о способности разагилина модифицировать течение БП (оказывать болезнь-модифицирующий эффект). В любом случае для клинической практики полученные результаты означают необходимость максимально раннего (немедленно после установления диагноза БП) назначения разагилина [13].

Быстрый эффект разагилина при моторных симптомах болезни Паркинсона

Во всех вышеописанных исследованиях (TEMPO, LARGO, PRESTO, ADAGIO) разагилин продемонстрировал убедительные доказательства эффективности в отношении моторных симптомов БП, но данные исследования не анализировали скорость улучшения моторной функции при применении разагилина [11, 17].

Целью одинарного слепого исследования Zambito Marsala и др. было именно изучение скорости появления клинического эффекта разагилина в отношении двигательных симптомов в когорте относительно пожилых пациентов с БП. Были отобраны 102 амбулаторных пациента (55 мужчин, средний возраст — 71 год): 26 не получали терапию БП и 76 получали разагилин в качестве дополнительной терапии (т.е. уже принимали леводопу и/или агонисты дофамина). Среднее время от диагностики БП составило 4,7 года. Оценку проводили по шкале UPDRS в III разделе и шкале Хен — Яра (HY) на исходном уровне и через 1 и 4 недели после этого. Средний общий балл по шкале UPDRS III (оценка моторных функций) на исходном уровне был сопоставим в двух подгруппах (23,2 и 22,1 у пациентов, не получавших терапию, и у пациентов, получавших дополнительную терапию, соответственно). Лечение разагилином было связано со статистически значимым снижением по сравнению с исходным уровнем среднего общего балла по шкале UPDRS III в общей выборке и в двух подгруппах ($p < 0,0001$ на неделе 1 и неделе 4). Степень улучшения по моторным симптомам по сравнению с исходным уровнем была более заметной у пациентов, получавших дополнительную терапию, чем у пациентов, ранее не получавших терапию. Разагилин оказал быстрое терапевтическое действие с первой недели терапии, которое улучшилось через 4 недели. Таким образом, разагилин обеспечивает быстрое начало клинического эффекта в отношении моторных симптомов как в монотерапии, так и в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами [17].

Однако следует учитывать, что разагилин, как ингибитор MAO-B, требует присутствия дофамина, следовательно, эффективность лечения им зависит от тяжести БП и снижается с прогрессированием БП, так как потеря более 50 % дофаминергических нейронов происходит на ранней стадии развития БП, до появления двигательных симптомов и, следовательно, фактического диагноза. Это требует разработки новых методов диагностики, позволяющих раннее обнаружение БП [18].

Эффект разагилина по сравнению с плацебо

В крупный метаанализ Y. Chang и др. по изучению эффективности разагилина у пациентов с БП в общей сложности было включено 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, общее число пациентов — 2709 [19].

Показатели по шкале UPDRS были оценены по трем направлениям:

— часть I (мышление, умственные способности) улучшилась в группах лечения разагилином 1 мг/день, но не 2 мг/день;

— часть II (активность в повседневной жизни) и часть III (моторная) значительно улучшились в группах лечения разагилином в дозе и 1 мг/день, и 2 мг/день, не было существенной разницы между исследуемыми дозами.

Назначение разагилина в виде монотерапии или комбинированной терапии приводило к достоверному снижению общего балла по шкале UPDRS. В целом проанализированные исследования показали, что разагилин хорошо переносится, а общие побочные эффекты включают тошноту, головные боли, головокружение и сонливость. Во включенных исследованиях не было замечено явных различий между возникновением осложнений в группах лечения плацебо и разагилином. По результатам метаанализа был сделан вывод о том, что разагилин эффективен при лечении БП [19].

Несколько обзорных и метааналитических исследований были посвящены изучению эффективности разагилина по сравнению с плацебо. Clarke с соавт. проанализировали данные исследований с отсроченным началом лечения. Не было обнаружено значительных различий между группами лечения с отсроченным и регулярным началом [20]. Marconi с соавт. подтвердили, что разагилин показал значительное улучшение по шкале UPDRS по сравнению с плацебо [21]. В метаанализе S. Minguez-Minguez эффективность разагилина оценивалась по общему баллу UPDRS в трех клинических исследованиях. Авторы подтвердили, что разагилин был эффективен в дозах 1 мг/сутки или 2 мг/сутки по сравнению с плацебо [22].

Проведенные клинические исследования и метаанализы показывают клиническую эффективность разагилина по сравнению с плацебо в разных дозах как по когнитивным и моторным симптомам БП, так и по общему улучшению качества жизни.

Эффект разагилина в комбинации с другими препаратами для лечения болезни Паркинсона

Разагилин увеличивает биодоступность дофамина и, следовательно, улучшает фармакокинетику леводопы. То есть он может успешно использоваться в сочетании с леводопой, особенно у пациентов с прогрессирующим БП. Несколько крупных исследований и метаанализов показали, что пациенты, получавшие разагилин в качестве комбинированной терапии с леводопой (таких как PRESTO, LARGO), имели большее улучшение общего балла UPDRS по сравнению с пациентами в группе плацебо [14, 15]. Хотя ранее Ives et al. были первыми, кто сравнил три различных ингибитора MAO-B (разагилин, селегилин и лазабемид) с леводопой или плацебо на ранних стадиях БП с использованием методов метаанализа [23]. Авторы проанализировали 17 рандомизированных исследований; однако только одно из включенных испытаний было проведено с разагилином [24]. В целом был сделан вывод, что ингибиторы MAO-B снижают инвалидность,

потребность в леводопе и частоту моторных нарушений без значительных побочных эффектов или повышенной смертности [23, 24].

Цель систематического обзора 2020 г. сводилась к тому, чтобы оценить совместную эффективность разагилина и леводопы по сравнению с монотерапией леводопой. В систематический обзор в общей сложности было включено 14 рандомизированных контролируемых исследований, с общим числом участников 2531. В результате было выяснено, что комбинированная терапия приводила к достоверно большему снижению общего балла по шкале UPDRS по сравнению с монотерапией леводопой. Кроме того, в группе с комбинированной терапией были достоверно больше снижены баллы части II этой шкалы (повседневная активность) и части III этой шкалы (моторные функции) по сравнению с монотерапией. Комбинация препаратов достоверно лучше уменьшала суточное время «выключения» (daily off-time) по сравнению с монотерапией. Оба вида лечения не влияли на суточное время «включения» (daily on-time). Авторы систематического обзора сделали вывод о том, что комбинированная терапия разагилином и леводопой превосходила монотерапию леводопой в отношении снижения общего балла по шкале UPDRS, баллов по подшкалам этой шкалы и суточного времени «выключения». Более того, оба вида лечения были одинаковы в безопасности и переносимости [25].

В то время как терапевтическая эффективность разагилина в качестве дополнения к терапии леводопой при поздних стадиях БП становится общепризнанной, его эффективность в комбинации с другими лекарственными средствами, используемыми для симптоматического лечения БП, менее известна. Например, агонисты дофамина используются в лечении БП почти 40 лет [24, 26]. Эффективность их в качестве монотерапии на ранних стадиях заболевания при длительном лечении низка, и примерно 50 % пациентов через 5 лет добавляют леводопу [24].

В проспективном рандомизированном двойном слепо-м исследовании Robert A. Hauser, опубликованном в 2014 году, разагилин в дозе 1 мг/сутки обеспечил значительное улучшение общих и моторных показателей по UPDRS при добавлении к терапии агонистами дофамина (ропинирол в дозе ≥ 6 мг/сутки или прамипексол в дозе $\geq 1,0$ мг/сутки). Добавление разагилина хорошо переносилось, не было клинически значимого увеличения нежелательных явлений, обычно связанных с агонистами дофамина, включая сонливость, внезапный сон, спутанность сознания, галлюцинации, ортостатическую гипотензию или нарушения контроля над импульсами. Таким образом, улучшения были достигнуты без ущерба для переносимости. Но стоит учитывать, что это исследование имело несколько важных ограничений:

— в исследование включались только пациенты, получавшие прамипексол и ропинирол;

— пациенты с длительным анамнезом нарушения контроля над импульсами на фоне приема агонистов дофамина были исключены;

— неизвестно, можно ли добавить разагилин к более низкой дозе агонистов дофамина. Кроме того, это ис-

следование было разработано для оценки краткосрочной эффективности и безопасности добавления разагилина к терапии агонистами дофамина [27].

Выводы

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что ингибитор MAO-B второго поколения разагилин существенно расширяет возможности терапии БП. Разагилин в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения БП позволяет отсрочить назначение леводопы или снизить ее дозу, относительно быстро уменьшает выраженность моторных симптомов, при этом отличается удобством применения, благоприятным профилем безопасности, в том числе у пожилых лиц, и возможностью воздействия на моторные флуктуации, постуральную неустойчивость и нарушения ходьбы, а также обладает потенциальным нейропротективным действием. Следовательно, пероральный разагилин является ценным терапевтическим вариантом для использования на всех стадиях БП: как монотерапия на ранних стадиях и в составе комбинированной терапии на поздней стадии БП.

Список литературы

1. Marino B.L.B., de Souza L.R., Sousa K.P.A. et al. Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini Rev. Med. Chem.* 2020. 20(9). 754–767.
2. Szökő É., Tábi T., Riederer P., Vécsei L., Magyar K. Pharmacological aspects of the neuroprotective effects of irreversible MAO-B inhibitors, selegiline and rasagiline, in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2018 Nov. 125(11). 1735–1749.
3. Stocchi F., Fossati C., Torti M. Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. 16(14). 2231–41.
4. Leegwater-Kim J., Bortan E. The role of rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Interv. Aging.* 2010 May 25. 5. 149–56.
5. Peretz C., Segev H., Rozani V. et al. Comparison of Selegiline and Rasagiline Therapies in Parkinson Disease: A Real-life Study. *Clin. Neuropharmacol.* 2016. 39(5). 227–231. doi: 10.1097/WNF.000000000000167.
6. Müller T., Hoffmann J.A., Dimpfel W., Oehlwein C. Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2013 May. 120(5). 761–5.
7. Blandini F. Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease? *CNS Drug Rev.* 2005. 11(2). 183–194. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00269.x
8. Bar-Am O., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline. *J. Neurochem.* 2010 Mar. 112(5). 1131–7. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06542.x. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20002521.
9. McDermott M.P., Jankovic J., Carter J. et al. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early, untreated Parkinson's disease. *The Parkinson Study Group. Arch. Neurol.* 1995. 52. 565–570. doi: 10.1001/archneur.1995.00540300037010.
10. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO study. *Arch. Neurol.* 2002. 59. 1937–1943. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937.
11. Pistacchi M., Martinello F., Gioulis M., Zambito Marsala S. Rasagiline and rapid symptomatic motor effect in Parkinson's disease:

review of literature. *Neurol Ther.* 2013. 3(1). 41-66. Published 2013 Dec 17. doi: 10.1007/s40120-013-0014-1.

12. Olanow C.W., Hauser R.A., Jankovic J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): rationale, design, and baseline characteristics. *Movement Disord.* 2008. 23. 2194-2201.

13. Левин О.С. Ранняя терапия болезни Паркинсона ра-загилином (Азилектом) замедляет прогрессирование за-болевания: результаты исследования. *Фарматека.* 2010. 5(199). 75-80.

14. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005. 62. 241-248. doi: 10.1001/archneur.62.2.241.

15. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasa-giline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, paral- lel-group trial. *Lancet.* 2005. 365. 947-954. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71083-7.

16. Maruyama W., Youdim M.B., Naoi M. Antiapoptotic proper- ties of rasagiline, N-propargylamine-1(R)-aminoindan, and its optical (S)-isomer, TV1022. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001 Jun. 939. 320-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03641.x. PMID: 11462787.

17. Zambito Marsala S., Vitaliani R., Volpe D. et al. Rapid onset of efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2013. 34. 2007-2013. doi: 10.1007/s10072-013-1437-2.

18. Deumens R., Blokland A., Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp. Neurol.* 2002. 175. 303-17.

19. Chang Y., Wang L.B., Li D., Lei K., Liu S.Y. Efficacy of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Ann. Med.* 2017 Aug. 49(5). 421-434.

20. Clarke C.E., Patel S., Ives N. et al. Should treatment for Par- kinson's disease start immediately on diagnosis or delayed until func- tional disability develops? *Mov. Disord.* 2011. 26. 1187-93.

21. Marconi S., Zwingers T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. 18. 1879-82.

22. Minguéz-Minguéz S., Solís-García Del Pozo J., Jordan J. Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol. Res.* 2013. 74. 78-86.

23. Ives N.J., Stowe R.L., Marro J. et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 ran- domised trials involving 3525 patients. *BMJ.* 2004. 329. 593.

24. Rascol O., Goetz C., Koller W. et al. Treatment interventions for Par- kinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet.* 2002. 359. 1589-98.

25. Jiang D.Q., Wang H.K., Wang Y. et al. Rasagiline combined with levodopa therapy versus levodopa monotherapy for patients with Parkin- son's disease: a systematic review. *Neurol. Sci.* 2020 Jan. 41(1). 101-109.

26. Korczyn A.D. Drug treatment of Parkinson's disease. *Dia- logues Clin. Neurosci.* 2004. 6. 315-22.

27. Hauser R.A., Silver D., Choudhry A., Eyal E., Isaacson S.; ANDANTE study investigators. Randomized, controlled trial of rassa- giline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014 Jul. 29(8). 1028-34. doi: 10.1002/mds.25877. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24919813.

UA-AZAH-PUB-122020-013

Получено/Received 30.11.2020

Рецензировано/Revised 03.12.2020

Принято в печать/Accepted 07.12.2020 ■

Полівода М.В.

Медичний центр «Панацея», м. Херсон, Україна

Расагілін: інгібітор МАО-В другого покоління для лікування хвороби Паркінсона

Резюме. Хвороба Паркінсона (ХП) — друге за поширеністю нейродегенеративне захворювання, що торкається від 1 до 2 % осіб віком понад 60 років. Расагілін — потужний і необоротний інгібітор моноаміноксидази типу В (МАО-В), який був схвалений для лікування ХП. Расагілін пригнічує МАО-В більш ефективно, ніж селегілін, і має перевагу у вигляді прийому один раз на день. У кількох великих рандомізованих плацебо-конт- рольованих дослідженнях расагілін показав свою ефективність як у монотерапії при ранній ХП, так і в додатковій терапії при

пізній стадії ХП. Було показано, що расагілін чинить хвороба- модифікуючу, нейропротекторну й антиапоптотичну дію. Наве- дені дані про його ефективність при моторних порушеннях при хворобі Паркінсона і швидкість настання ефекту на тлі його призначення. При цьому прийом расагіліну не супроводжуєть- ся серйозними небажаними явищами як при монотерапії, так і в поєднанні з леводопою й агоністами дофаміну.

Ключові слова: расагілін; хвороба Паркінсона; монотерапія; комбінована терапія; шкала UPDRS

Polivoda M.V.

Medical Center «Panacea», Kherson, Ukraine

Rasagiline: a second-generation MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease

Abstract. Parkinson's disease is the second most common neu- rodegenerative disorder, affecting 1 to 2 % of people older than 60 years. Rasagiline is a potent and irreversible monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor which has been approved for the treat- ment of Parkinson's disease. Rasagiline inhibits MAO-B more po- tently than selegiline and has the advantage of once-daily dosing. In several large, randomized, placebo-controlled trials, rasagiline has demonstrated efficacy as monotherapy in early Parkinson's disease and as adjunctive therapy in advanced Parkinson's disease. Rasa-

giline has been shown to have disease-modifying, neuroprotective and anti-apoptotic effects. The data on its effectiveness in motor disorders in Parkinson's disease and the rate of development of the effect against the background of its administration are presented. At the same time, taking rasagiline is not accompanied by serious adverse events, both with monotherapy and in combination with levodopa and dopamine agonists.

Keywords: rasagiline; Parkinson's disease; monotherapy; combi- nation therapy; Unified Parkinson's Disease Rating Scale

УДК 616.832-004.2:616.15-097.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218250>

Ширалиева Р.К., Мирзоев А.Х.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева,
г. Баку, Азербайджан

Клинико-нейровизуализационные корреляции при рассеянном склерозе

Резюме. Цель исследования: выявить корреляционные связи между морфометрическими параметрами церебральной атрофии и клиническими симптомами при рассеянном склерозе (РС). **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 88 больных (58 женщин и 30 мужчин) с РС в возрасте от 18 до 60 лет. Из них у 56 был выявлен рецидив-ремиттирующий (ППРС), у 32 — вторично-прогрессирующий (ВППРС) тип течения заболевания. Всем больным была проведена магнитно-резонансная томография с воксельной морфометрией. **Результаты.** Положительная корреляция ($r = 0,44$; $p < 0,01$) была обнаружена между продолжительностью заболевания и степенью очагового поражения головного мозга при ППРС; было отмечено, что размер очагов увеличивается с ростом продолжительности заболевания. Аналогичные отношения были установлены у пациентов с ВППРС. Не было обнаружено корреляции между степенью очагового поражения головного мозга при ППРС и ВППРС, включая степень инвалидности с активными очагами, поглощенными контрастным веществом. **Выводы.** У больных с РС, несмотря на выраженные изменения белого вещества, степень инвалидизации зависит от выраженности атрофии головного мозга и не связана с объемом очагового поражения. У больных ППРС и ВППРС имеются достоверные связи между морфометрическими показателями атрофии серого и белого вещества головного мозга и степенью инвалидизации и функциональными нарушениями.

Ключевые слова: рассеянный склероз; атрофия головного мозга; клинические симптомы; корреляция

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, которое приводит к значительной инвалидизации, вследствие чего имеет важное медико-социальное значение [1–3].

Разнообразие клинической картины РС и нестабильное течение, сопровождающееся прогрессирующими синдромами, значительно усложняют диагностику [3, 4].

Критерии магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые считаются золотым стандартом в диагностике РС, необходимы для определения характера патологического процесса, оценки его активности и мониторинга его развития, но возможность выявления

корреляции между клиническими симптомами и параметрами нейровизуализации очень ограничена, что является клинико-радиологическим парадоксом. Возникновение этого явления, вероятно, связано с особенностями клинической оценки, неспецифической гистопатогенностью, неполной оценкой при отсутствии внешних изменений в белом (БВ) и сером веществе (СВ) головного мозга и стертым течением кортикальной адаптации [5–8].

В литературе имеется противоречивая информация о связи между неврологическими симптомами и атрофией головного мозга. Некоторые авторы предполагают, что нет корреляции между объемом СВ и клиническими симптомами, в то время как другие авторы показывают тесную корреляцию [9, 10].

Недавние гистологические и нейровизуализационные исследования показали, что существует наибольшая корреляция между объемом СВ, БВ и объемом мозга в целом и клиническими симптомами. Также было установлено, что церебральная атрофия играет важную роль в прогрессировании как очаговых неврологических симптомов, так и когнитивных нарушений при РС [11–16].

Таким образом, выявление корреляционных связей между клиническими симптомами и нейродегенеративными изменениями при РС имеет важное значение для ранней диагностики и прогноза заболевания.

Цель работы: выявить корреляционные связи между морфометрическими параметрами церебральной атрофии и клиническими симптомами при рассеянном склерозе.

Материалы и методы

Было обследовано 88 больных с достоверным диагнозом РС согласно критериям Мак-Дональда (2010, 2017). Из них 58 (65,9 %) женщин и 30 (34,1 %) мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. На момент обследования в возрастной группе до 30 лет находились 23 (26,1 %) больных, в группе 31–40 лет — 24 (27,2 %) больных, в возрасте 41–50 лет — 28 (31,8 %) больных, старше 51 года — 13 (14,9 %) больных.

По типу течения заболевания: у 56 (63,6 %) больных отмечался рецидив-ремиттирующий РС (РРРС), у 32 (36,4 %) — вторично-прогрессирующий РС (ВПРС). В группу контроля было включено 20 здоровых добровольцев, сопоставимых с основными группами (РРРС, ВПРС) по полу и возрасту. Пациенты были обследованы до начала терапии кортикостероидами и после субъективного уменьшения симптоматических проявлений во время последнего обострения.

Неврологический статус оценивался по EDSS (расширенная шкала инвалидизации). МРТ головного мозга была выполнена у всех пациентов. Критерии исключения для МРТ:

— соматические и наследственные патологии;

— сопутствующие заболевания головного мозга (новообразование, артериовенозные мальформации);

— аутоиммунные заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPM-8 (статистическое параметрическое картирование). Для сравнения показателей, не зависящих друг от друга количественно, использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Количественные показатели, которые не соответствуют законам нормального распределения, описываются с использованием медианы (Me) и квартилей (Q1, Q3). Корреляционные связи между признаками устанавливались с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Клинические характеристики рассеянного склероза по функциональным системам (Fs) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, степень инвалидизации по шкале EDSS составила 3,5 (2,5; 4) балла у пациентов с РРРС и 5 (2,5; 6) баллов у пациентов с ВПРС и значительно различалась ($P = 0,001$). При оценке когнитивного теста PASAT медиана правильных ответов в процентах составила 71,5 (56; 80) у больных РРРС и 52,4 (31; 54) у пациентов с ВПРС. Медиана по Fs-нарушениям координации составила 3 (1,75; 4) балла у пациентов с ВПРС и 1 (1; 2,5) балл у пациентов с РРРС ($p = 0,04$). Медиана по Fs-пирамидным нарушениям составила 3 (2; 4) балла у больных с РРРС и 4 (2,5; 5) балла у пациентов с ВПРС ($p = 0,002$).

Результаты корреляционного анализа клинических показателей и объема мозговых структур для всех больных рассеянным склерозом представлены в табл. 2.

В нашем исследовании у больных с РРРС отрицательные корреляционные связи средней силы ($r > 0,35$) выявлены между сроком болезни и объемом

Таблица 1. Клиническая характеристика заболевания по функциональным системам у больных рассеянным склерозом, Me (Q1; Q3)

Функциональные системы (Fs)	РРРС	ВПРС	P
Fs-1. Пирамидные нарушения	3 (2; 4)	4 (2,5; 5)	0,02
Fs-2. Нарушения координации	1 (1; 2,5)	3 (1,75; 4)	0,04
Fs-3. Чувствительные нарушения	2 (1; 3)	3 (2; 4)	0,02
Fs-4. Стволовые нарушения	2 (1; 2)	2 (1; 2)	> 0,05
Fs-5. Зрительные нарушения	1 (1; 1)	1 (1; 1)	> 0,05
Fs-6. Тазовые нарушения	1 (0; 2)	1 (1; 2)	> 0,05
EDSS (шкала оценки степени инвалидизации)	3,5 (2,5; 4)	5 (2,5; 6)	< 0,01
PASAT (правильных ответов, %)	71,5 (56; 80)	52,4 (31; 54)	0,04

Примечания: РРРС — рецидив-ремиттирующий РС; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; P — достоверность сравнения групп.

левого таламуса ($r = 0,48$), между степенью инвалидизации и левым лентовидным ядром ($r = -0,42$). Также выявлена отрицательная корреляция средней силы между баллами по Fs-пирамидным нарушениям и объемами лентиккулярных и хвостатых ядер обоих полушарий (слева $r = -0,41$; $-0,40$; $p = 0,01$ соответственно). Кроме того, отмечалась отрицательная достоверная корреляция между каллозальной атрофией мозга и сроками болезни ($r = -0,59$; $p < 0,01$), степенью инвалидизации ($r = -0,51$; $p < 0,01$) и стволовыми нарушениями ($r = -0,65$; $p < 0,01$). Положительная связь выявлена между Fs-2 и третьего желудочка (ТЖ) ($r = 0,65$; $p < 0,01$) и боковых желудочков (БЖ) ($r = 0,68$; $p < 0,01$).

Аналогичные связи как по направленности, так и по выраженности были выявлены у больных с ВПРС. Так, сильные отрицательные корреляции между мозолистым телом и Fs-2 ($r = -0,67$; $p < 0,01$), Fs-4 ($r = -0,69$; $p < 0,01$); сильные положительные корреляции между объемом ТЖ и Fs-1 ($r = 0,68$; $p < 0,01$), между БЖ и Fs-2 ($r = 0,64$; $p < 0,01$), объемами БЖ и Fs-6 ($r = 0,68$; $p < 0,01$) были выявлены у пациентов с ВПРС.

Иллюстрация взаимосвязи между нейродегенеративными показателями и клиническими симптомами при РС приведена на диаграммах «разброса» (рис. 1–3).

В нашем исследовании у пациентов с РППС была определена достоверная обратная связь (рис. 1 и 2) между объемом левого таламуса и продолжительностью заболевания ($r = -0,48$; $p < 0,01$), между объемом левого лентиккулярного ядра и степенью инвалидизации ($r = -0,52$; $p < 0,01$). Отрицательная (обратная) взаимосвязь между объемом левого лентиккулярного ядра и степенью инвалидизации ($r = -0,49$; $p = 0,01$) была также обнаружена у пациентов с ВПРС (рис. 3). Механизм корреляции между неврологическими симптомами и структурами левого полушария головного мозга в обеих группах пациентов до конца не изучен; это может быть связано с тем, что атрофия более выражена в левом полушарии, чем в правом. Отсутствие четкой связи между атрофией СВ и неврологическими симптомами, скорее всего, связано с однородностью выбранной группы и проявлением как легких неврологических симптомов, так и выраженных клинических манифестаций у обследованных пациентов. Положительная корреляция ($r = 0,44$; $p < 0,01$) была обнаружена между продолжительностью заболевания и степенью очагового поражения головного мозга при РППС; было отмечено, что размер очагов увеличивается с ростом продолжительности заболевания. Аналогичные отношения были установлены у пациентов с ВПРС. Существует положительная корреляция между объемами ТЖ и БЖ и степенью инва-

Таблица 2. Корреляционные связи между клиническими показателями и МРТ-морфометрическими данными при РС

Клинические показатели		МРТ-морфометрические данные								
		ТС-Л	ТС-П	ЛЯ-Л	ЛЯ-П	ХЯ-Л	ХЯ-П	МТ	ТЖ	БЖ
РППС	Возраст	-0,24	-0,21	-0,28	-0,22	-0,32	-0,28	-0,14	0,31	0,38
	Срок болезни	-0,48	-0,16	-0,28	-0,10	-0,12	-0,01	-0,59*	-0,13	-0,15
	EDSS, баллы	-0,03	0,01	-0,42*	0,01	-0,05	0,01	-0,51*	0,14	0,12
	FS-1	-0,26	-0,30	-0,41	-0,35	-0,40	-0,34	-0,40	0,64**	0,60*
	FS-2	-0,25	-0,31	-0,30	-0,36	-0,41	-0,32	-0,49	0,65**	0,68**
	FS-3	-0,35	-0,32	-0,39	-0,35	-0,36	-0,28	-0,46	0,59	0,62*
	FS-4	-0,18	-0,15	-0,25	-0,21	-0,27	-0,26	-0,65	0,56*	0,58*
	FS-5	-0,28	-0,18	-0,20	-0,17	-0,18	-0,16	-0,21	0,21	0,25
	FS-6	-0,34	-0,36	-0,38	-0,41	-0,38	-0,29	-0,48	0,54*	0,69**
ВПРС	Возраст	-0,14	-0,19	-0,21	-0,16	-0,36	-0,31	-0,24	0,35	0,42
	Срок болезни	-0,08	0,10	-0,23	-0,08	-0,10	-0,12	-0,65*	-0,18	-0,20
	EDSS, баллы	-0,12	-0,08	-0,52*	-0,51*	-0,16	-0,12	-0,55*	0,19	0,15
	FS-1	-0,31	-0,35	-0,46	-0,40	-0,45	-0,39	-0,50*	0,68**	0,62*
	FS-2	-0,32	-0,38	-0,37	-0,40	-0,46	-0,37	-0,67*	0,61*	0,64**
	FS-3	-0,40	-0,37	-0,44	-0,41	-0,40	-0,34	-0,60*	0,62	0,59*
	FS-4	-0,23	-0,20	-0,30	-0,26	-0,32	-0,30	-0,69*	0,60*	0,63*
	FS-5	-0,32	-0,22	-0,24	-0,21	-0,22	-0,20	-0,25	0,27	0,31
	FS-6	-0,39	-0,41	-0,41	-0,44	-0,32	-0,24	-0,42	0,59*	0,68

Примечания: ТС — таламус; Л — левая сторона; П — правая сторона; ЛЯ — лентиккулярное ядро; ХЯ — хвостатое ядро; МТ — мозолистое тело; ТЖ — третий желудочек; БЖ — боковые желудочки; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

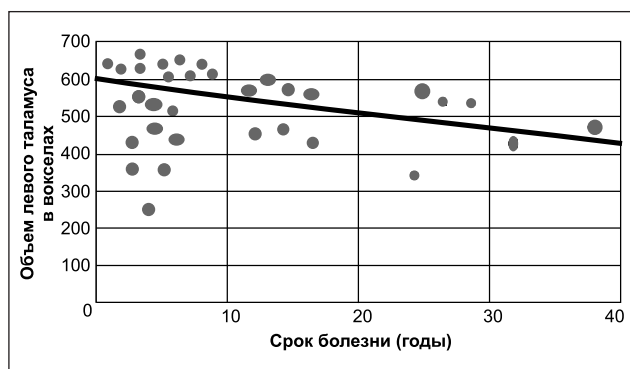


Рисунок 1. Отрицательная корреляция между длительностью заболевания и морфометрическими показателями при РППС

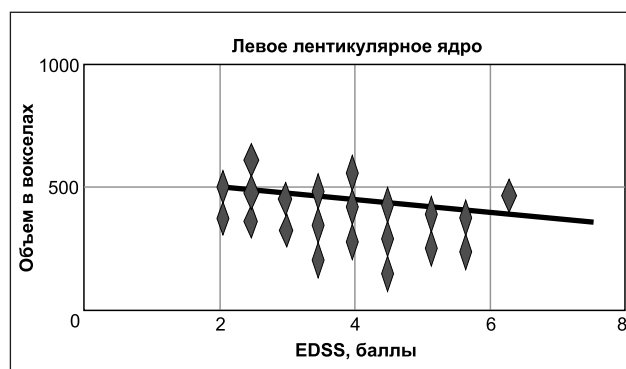


Рисунок 2. Отрицательная (обратная) корреляция между объемом левого лентикулярного ядра и степенью инвалидизации у больных с РППС

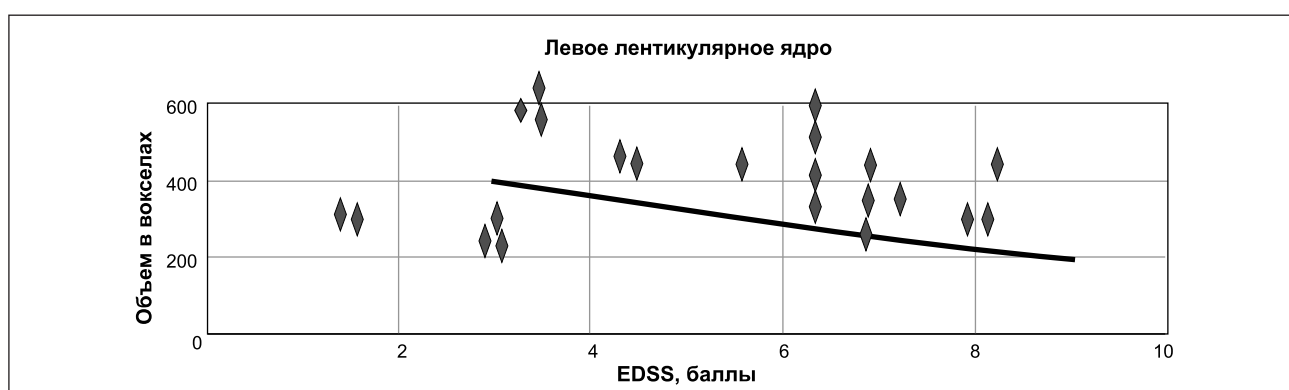


Рисунок 3. Отрицательная корреляционная зависимость между объемом левого лентикулярного ядра и степенью инвалидизации у больных с ВПРС

лидизации у пациентов с РППС. Не было обнаружено корреляции между степенью очагового поражения головного мозга при РППС и ВПРС, включая степень инвалидизации с активными очагами, поглощенными контрастным веществом. Однако у пациентов с РППС была обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,69$; $p < 0,01$) между степенью очаговых поражений и когнитивной функцией (PASAT).

Выводы

1. У пациентов с рассеянным склерозом степень инвалидизации зависит не от степени очагового поражения, а от атрофии головного мозга, несмотря на выраженные изменения в белом веществе.
2. Существует четкая связь между морфометрическими показателями атрофии белого и серого вещества в головном мозге и степенью инвалидизации и функциональных нарушений при рецидивирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Информация о финансировании. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М., 2011. 528 с.
2. Лорина Л.В., Буришинов А.О. Актуальные вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения рассеянного склероза (обзор литературы и собственные данные). Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. 25 (2). 316-327
3. Прахова Л.Н. Атрофия коры головного мозга при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии. 2014. 10 (2). 43-49.
4. Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Морозова С.Н., Кротенкова И.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 160 с.
5. Повереннова И.Е., Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Мульти-модальные вызванные потенциалы в диагностике активности течения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. 1. 157-160.
6. BinSawad A., Seoane-Vazquez E., Rodriguez-Monguió R. et al. Evaluation of the Expanded Disability Status Scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative metaanalyses. Curr. Med. Res. Opin. 2016 Dec. 32 (12). 1-6. DOI: 10.1080/03007995.2016.1222516
7. Кротенкова И.А., Брюхов В.В., Переседова А.В., Кротенкова М.В. Атрофия центральной нервной системы при рассеянном

склерозе: данные МРТ-морфометрии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. 114 (10–2). 50–6.

8. Serag D., Ragab E. Bi-caudate ratio as a MRI marker of white matter atrophy in multiple sclerosis and ischemic leukoencephalopathy. Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. 2019. 50. 99. <https://doi.org/10.1186/s43055-019-0104-x>

9. Bermel R.A. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2006 Feb. 5 (2). 158–70. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0.

10. Oreja-Guevara C., Rovari S.M., Jannucci G. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. Arch. Neurol. 2005. 2 (4). 578–84.

11. Bö L., Geurts J.J., Vander Valk P. et al. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2007. 64 (1). 76–80.

12. Вотиццева М.В., Минеев К.К., Петров А.М., Ильвес А.Г., Резникова Т.Н., Столяров И.Д. Связь когнитивных нарушений с локализацией очагов поражения белого вещества головного мозга у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. 114 (10–2). 57–60.

13. Шмидт Т.Е. Лечение рассеянного склероза и оптикомиелита [по материалам совместного конгресса американского

и европейского комитетов по изучению рассеянного склероза. Сентябрь 2014, Бостон, США (2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting (MSJ, 2014, V. 20, № S1)]. Неврологический журнал. 2015. 20 (2). 47–57.

14. Bermel R., Innus M.D., Tjoa C.W., Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRJ parcellation study. Neuroreport. 2009. 14 (3). 335–339.

15. Steenwijk M.D., Daams M., Pouwels P.J. et al. Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. Hum. Brain Mapp. 2015. 36 (5). 1796–1807. doi: 10.1002/hbm.22738

16. Céline Louapre, Sindhuja T. Govindarajan, Costanza Giannini, Julien Cohen-Adad, Michael D. Gregory, A. Scott Nielsen, Nancy Madigan, Jacob A. Sloane, Revere P. Kinkel, Caterina Mainero. Is the Relationship between Cortical and White Matter Pathologic Changes in Multiple Sclerosis Spatially Specific? A Multimodal 7-T and 3-T MR Imaging Study with Surface and Tract-based Analysis. Radiology. February 2016. 278 (2). 524–535. doi: 10.1148/radiol.2015150486

Получено/Received 25.06.2020

Рецензировано/Revised 10.07.2020

Принято в печать/Accepted 20.07.2020 ■

Ширалієва Р.К., Мірзоев А.Х.

Азербайджанський державний інститут удосконалення лікарів імені А. Алієва, м. Баку, Азербайджан

Клініко-нейровізуалізаційні кореляції при розсіяному склерозі

Резюме. Мета дослідження: виявити кореляційні зв'язки між морфометричними параметрами церебральної атрофії і клінічними симптомами при розсіяному склерозі (РС). **Матеріали та методи.** Під наглядом знаходилися 88 хворих (58 жінок і 30 чоловіків) з РС віком від 18 до 60 років. Із них у 56 був виявлений рецидив-ремітуючий (РРРС), у 32 — вторинно-прогресуючий (ВПРС) тип перебігу захворювання. Усім хворим була проведена магнітно-резонансна томографія з воксельною морфометрією. **Результати.** Позитивна кореляція ($r = 0,44$; $p < 0,01$) була виявлена між тривалістю захворювання та ступенем вогнищового ураження головного мозку при РРРС; було відзначено, що розмір вогнищ збільшується з ростом тривалості захворювання. Аналогічні відно-

сини були встановлені у пацієнтів з ВПРС. Не було виявлено кореляції між ступенем вогнищового ураження головного мозку при РРРС і ВПРС, включаючи ступінь інвалідності з активними вогнищами, поглиненими контрастною речовиною. **Висновки.** У хворих із РС, незважаючи на виражені зміни білої речовини, ступінь інвалідизації залежить від вираженості атрофії головного мозку і не пов'язана з об'ємом вогнищової поразки. У хворих на РРРС і ВПРС є достовірні зв'язки між морфометричними показниками атрофії сірої і білої речовини головного мозку і ступенем інвалідизації і функціональними порушеннями.

Ключові слова: розсіяний склероз; атрофія головного мозку; клінічні симптоми; кореляція

R.K. Shiraliyeva, A.H. Mirzayev

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Clinical neuroimaging correlations in multiple sclerosis

Abstract. Background. The purpose was to study the correlation between morphometric indicators of brain atrophy and clinical symptoms in multiple sclerosis (MS). **Materials and methods.** Eighty-eight patients (58 women, 30 men) with MS aged 18 to 60 years were under observation. Fifty-six patients had relapse-remitting multiple sclerosis (RRMS), 32 patients had a secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). All patients underwent magnetic resonance imaging with voxel-based morphometry. **Results.** A positive correlation ($r = 0.44$; $p < 0.01$) was found between the duration of the disease and the degree of focal brain damage in RRMS; it was noted that the size of the foci increases with increasing duration of the disease. A similar relationship has

been established in patients with SPMS. No correlation was found between the degree of focal brain damage in RRMS and SPMS, including the degree of disability with active foci absorbed by a contrasting substance. **Conclusions.** In MS patients, despite pronounced changes in white matter, the degree of disability depends on the severity of brain atrophy and is not related to the volume of focal lesion. There are significant relationships between morphometric indicators of atrophy of the gray and white matter of the brain and the degree of disability and functional impairment in RRMS and SPMS.

Keywords: multiple sclerosis; brain atrophy; clinical features; correlation

Тао Е.А.¹, Моисеев А.С.², Новиков П.И.¹, Буланов Н.М.¹, Носова Н.Р.¹, Моисеев С.В.^{1, 2}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

²Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри

Резюме. Цель. Изучение эффективности семейного скрининга и препятствий для его проведения у пациентов с болезнью Фабри (БФ). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включали всех пациентов с диагнозом БФ, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании. На основании опроса определяли индексного пациента (пробанда) и его родственников, которые могли унаследовать мутантный ген. Анализировали родословные для каждого пробанда. **Результаты.** Были обследованы 66 пробандов с БФ, включая 58 мужчин и 8 женщин. У 31 (46,9 %) пациента диагноз был установлен во время скрининга, который проводился в российских диализных отделениях. Только один пробанд был ребенком 6 лет, все остальные пациенты были в возрасте старше 18 лет. В целом у пробандов имелось 488 живых родственников (в 1–4-м поколениях), которые могли быть носителями мутантного гена. БФ была диагностирована у 141 (48,3 %) из 292 обследованных членов семей пробандов, включая 28 детей. Среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило $2,2 \pm 0,3$. Основным препятствием для тестирования было отсутствие контактов между членами семьи. **Выводы.** Тестирование родственников индексных пациентов с БФ, диагностированной на основании симптомов или выявленной в результате скрининга в группах риска, позволяет идентифицировать еще в среднем 2 пациентов с БФ на одного пробанда и рекомендовать патогенетическое лечение рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А на более раннем этапе, в том числе в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова: болезнь Фабри; скрининг; семейный скрининг; родословная

Введение

Болезнь Фабри (БФ) — это редкая X-сцепленная лизосомная болезнь накопления, которая развивается в результате дефицита фермента α -галактозидазы А, разрушающей гликофинголипиды в лизосомах. Причиной снижения или отсутствия активности фермента являются мутации гена GLA, расположенного на X-хромосоме. Накопление гликофинголипидов, прежде всего глоботриаозилцерамида (GL3) и глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3), в различных тканях приводит к прогрессирующему повреждению жизненно важных органов, в том числе почек, сердца и головного мозга, и необратимому ухудшению их функции [1].

Первые симптомы БФ появляются в детском или подростковом возрасте и включают нейропатическую боль, ангиокератомы, снижение или полное отсутствие потоотделения и желудочно-кишечные нарушения (боли в животе, тошнота, рвота, поносы, запоры). Еще одно характерное раннее проявление болезни Фабри — вихревидная кератопатия (cornea verticillata) — коричнево-золотистые отложения в роговице в виде

изогнутых линий, которые не приводят к нарушениям зрения, но имеют важное диагностическое значение [2]. Позднее (в возрасте 20–40 лет) у пациентов с БФ появляются признаки поражения внутренних органов, в том числе почек (протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации — рСКФ), сердца (гипертрофия миокарда) и головного мозга (инсульт и транзиторные ишемические атаки) [3]. У гемизиготных мужчин клинические проявления БФ развиваются раньше и более выражены, чем у гетерозиготных женщин, хотя у последних также могут наблюдаться как классические симптомы заболевания, так и тяжелое поражение внутренних органов [3].

Своевременный диагноз БФ имеет важное значение, так как ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А (агалсидазой альфа или агалсидазой бета) позволяет уменьшить нейропатическую боль и предупредить или по крайней мере задержать прогрессирующее повреждение органов [4]. Однако диагноз БФ часто устанавливают поздно, иногда спустя несколько десятилетий после появления первых симптомов заболевания, что

отражает низкую информированность врачей о редких заболеваниях и/или отсутствие ранних классических симптомов, в частности у женщин или больных с поздним (атипичным) фенотипом, который характеризует поражение одного органа, прежде всего сердца.

Пациенты с недиагностированной БФ могут быть выявлены путем скрининга в группах риска, например среди больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение диализом, с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения или инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 60 лет). Подобные программы высокочастотны, так как частота диагностики БФ в указанных группах обычно не превышает 1 % [5], т.е., чтобы диагностировать БФ у 1 больного, необходимо обследовать по крайней мере 100–200 пациентов или более. Тем не менее скрининг в группах высокого риска открывает возможность семейного скрининга, позволяющего установить диагноз у родственников больных, в том числе у детей, и своевременно начать ФЗТ. Обследование родственников повышает также эффективность затрат на скрининг в группах риска.

Целью исследования было изучение эффективности семейного скрининга и потенциальных препятствий к его проведению у пациентов с БФ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включали всех пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии диагностики БФ включали снижение или отсутствие активности α -галактозидазы и мутацию гена GLA в сочетании по крайней мере с одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, cornea verticillata), и/или повышением содержания Lyso-GL3, и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [6]. Нейропатическая боль (ангио-парестезии) при БФ обычно появляется в детском или подростковом возрасте и характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, которые возникают в жаркую погоду, при физической нагрузке, повышении температуры тела, быстрой смене температуры окружающей среды. Иногда отмечаются практически постоянные боли, которые, как правило, усиливаются под действием указанных факторов. В жаркую погоду пациенты стараются находиться в тени, а также опускают кисти и/или стопы в холодную воду, чтобы уменьшить боль. С возрастом нейропатическая боль иногда уменьшается или полностью проходит. Ангиокератомы представляют собой скопления мелких темно-красных мягких узелков на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. Высыпания чаще распространенные, однако иногда они могут быть единичными, например внутри пупка, на слизистой оболочке полости рта или половых губах. Наличие

вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы.

Активность α -галактозидазы А измеряли в высушенных пятнах крови с помощью валидированной жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии, а содержание Lyso-GL3 — с помощью tandemной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лабораториях Centogene AG (Посток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей.

Всех больных опрашивали, чтобы установить индексного пациента (пробанда) и его родственников, которые могли унаследовать мутантный ген с учетом X-сцепленного типа наследования. При необходимости связывались с родственниками больного, чтобы получить более подробную информацию о семье. На основании собранной информации строили и анализировали родословные для каждого пробанда. Оценивали следующие показатели: общее число родственников, которые могли унаследовать мутантный ген, число протестированных на БФ родственников и число выявленных пациентов с БФ (включая женщин, у которых могли отсутствовать проявления болезни). Умерших родственников включали в анализ только в том случае, если диагноз БФ был подтвержден до смерти. Основным критерием диагноза БФ у родственников пробанда с классическим вариантом заболевания служило наличие той же мутации гена GLA. Учитывали также активность α -галактозидазы А (у мужчин), уровень Lyso-GL3 и наличие клинических проявлений.

Статистический анализ был описательным. Нормальность распределения проверяли с помощью метода Колмогорова — Смирнова. Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных — частоту. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни, качественные — с помощью точного метода Фишера. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Характеристика индексных пациентов. Нами были идентифицированы 66 пробандов с определенным диагнозом БФ, включая 58 мужчин и 8 женщин (табл. 1). У 31 (46,9 %) пациента диагноз был установлен во время скрининга, который проводился в российских диализных отделениях. Только один пробанд был ребенком 6 лет, в то время как все остальные пациенты были в возрасте старше 18 лет.

Миссенс, нонсенс и другие мутации (делеции, сплайсинговые, инсерционные) гена GLA были выявлены у 36 (54,5 %), 13 (19,7 %) и 17 (25,8 %) пробандов соответственно. Активность α -галактозидазы А была снижена у 58 (100 %) мужчин и 3 (42,9 %) из 7 женщин, в то время как содержание Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови было повышено у всех пациентов. У мужчин оно было значительно выше, чем у женщин.

У большинства пробандов имелись типичные симптомы БФ с детского или подросткового возраста, однако диагноз был установлен через 20,5 года (медиана) после их появления. К моменту установления диагноза у всех пробандов, исключая ребенка, имелись поражение почек, выраженная гипертрофия левого желудочка и/или инсульт в анамнезе. После установления диагноза у 30 (45,5 %) пробандов была начата ФЗТ.

Анализ родословных. В целом у пробандов имелось 488 живых родственников (в 1–4-м поколениях), которые могли быть носителями мутантного гена (табл. 2). Число их варьировало от 1 до 20 на семью (медиана — 7).

Около 60 % родственников были протестированы на БФ (активность α -галактозидазы А у мужчин, Lyso-GL3 и молекулярно-генетическое исследование у мужчин и женщин). Основным препятствием к тестированию было отсутствие контактов между членами семьи, например в связи с проживанием в разных городах. Только 28 родственников отказались от генетических тестов по личным причинам. У небольшой части родственников недавно выявленных пациентов результаты тестов не были получены к моменту проведения данного анализа.

БФ была диагностирована у 141 (48,3 %) из 292 обследованных родственников пробандов, в том числе 45

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики 66 пробандов с болезнью Фабри

Показатель	Мужчины (n = 58)	Женщины (n = 8)	p
Возраст, лет	37 (31–50)	32 (31–50)	0,86
Возраст на момент появления симптомов, лет	10 (6–15)	11 (8–17)	0,69
Возраст на момент установления диагноза, лет	33 (29–48)	30 (26–38)	0,52
Срок до установления диагноза, лет	21 (11–29)	20 (11–17)	0,94
Ранние проявления, n (%)			
Нейропатическая боль	42 (73,7)	6 (75,0)	0,62
Ангиокератомы	30 (51,7)	2 (25,0)	0,15
Ангидроз/гипогидроз	38 (65,5)	2 (25,0)	0,04
Желудочно-кишечные нарушения	13 (22,4)	0	0,15
Поражение почек, n (%)			
Альбуминурия/протеинурия	51 (87,9)	8 (100)	0,39
РСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	3 (5,2)	2 (25,0)	0,11
Терминальная ХПН	31 (53,4)	0	0,004
Диализ	31 (53,4)	0	0,004
Трансплантация почек	3 (5,2)	0	0,67
Поражение сердца, n (%)			
Гипертрофия левого желудочка (эхокардиография и/или МРТ)	43 (74,2)	2 (25,0)	0,01
Клинически значимые аритмии	6 (10,3)	0	0,45
Цереброваскулярная болезнь, n (%)			
Очаги на МРТ	27/48 (56,3)	2 (25,0)	0,10
Инсульт	14 (24,1)	0 (11,1)	0,13
Поражение органа зрения, n (%)			
Вихревидная кератопатия	28/40 (70,0)	6 (75,0)	0,57
Катаракта	6/40 (15,0)	1 (12,5)	0,67
Мутации, n (%)			
Миссенс	33 (56,9)	3 (37,5)	0,26
Нонсенс	9 (15,5)	4 (50,0)	0,04
Другие	16 (27,6)	1 (12,5)	0,33
Снижение активности α-галактозидазы А, n (%)			
Lyso-GL3, нг/мл	67,7	7,2	0,005
Смерть, n (%)	8 (13,8)	0	0,33

мужчин и 96 женщин. Двадцать восемь больных с вновь установленным диагнозом были детьми или подростками (менее 18 лет). У 85 пациентов симптомы заболевания отсутствовали. Среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило $2,2 \pm 0,3$. У 31 (21,9 %) пациента была начата ФЗТ.

Таблица 2. Анализ родословных 66 пробандов с болезнью Фабри

Параметры	Значения
Общее число членов семей	488
Среднее число родственников в семье	$7,6 \pm 0,6$
Обследованы на БФ, n (%)	292 (59,8)
Не обследованы, n (%)	196 (40,2)
Отсутствие контакта между родственниками	155
Отказались от генетического исследования	28
Результаты тестов ожидаются	13
Диагностирована БФ, n (%)	141 (48,3)
Мужчины	45
Женщины	96
Дети < 18 лет	28
Наличие симптомов	85
Среднее число родственников с впервые установленным диагнозом БФ на пробанда	$2,2 \pm 0,3$

Примером семейного скрининга может служить родословная, приведенная на рис. 1. У пробанда (стрелка) с 7 лет отмечались классические проявления БФ (нейропатическая боль, гипогидроз, ангиокератомы на стопах). В 26 лет выявлены протеинурия до 1 г/л и микрогематурия, однако к нефрологу он не обращался. В 30 лет в связи с нарастанием протеинурии до 2,6 г/сут и снижением азотовыделительной функции почек проведена нефробиопсия. По данным морфологического исследования высказано предположение о наличии БФ, однако в 1997 г. возможность проведения молекулярно-генетического исследования отсутствовала. В 35 лет у пациента диагностирована терминальная хроническая почечная недостаточность, в связи с чем начато лечение программным гемодиализом. Диагноз БФ установлен в возрасте 44 лет при скрининге, проводившемся в российских отделениях гемодиализа. С 45 лет получает ФЗТ. При обследовании у пациента выявлены катаракта Фабри, гипертрофия миокарда с участками фиброза и очаговые изменения белого вещества головного мозга.

Проведен семейный скрининг: дед умер в 35 лет от заболевания сердца (со слов пациента), брат — в возрасте 32 лет от осложнений терминальной хронической почечной недостаточности. У 27-летней дочери и 25-летней племянницы выявлена такая же мутация гена GLA и снижение активности α -галактозидазы А при отсутствии клинических проявлений БФ. У младшей

сестры (45 лет) также обнаружена мутация гена GLA. При сборе анамнеза установлено, что у пациентки с детства отмечались нейропатические боли в кистях и стопах и сниженное потоотделение. Пациентке рекомендовано начало ФЗТ. Старшая сестра (55 лет) также с 10 лет отмечала нейропатические боли в руках и ногах и боли в крупных суставах. При обследовании выявлена та же мутация гена GLA, начальные признаки поражения почек и сердца, начата ФЗТ. Племянник с такой же мутацией гена GLA и сниженной активностью α -галактозидазы А с 5 лет отмечал жгучие боли в кистях и стопах и плохую переносимость жаркой погоды. Пациент получает ФЗТ.

Таким образом, достоверный диагноз БФ был установлен у 5 родственников пробанда, у которого снижение активности α -галактозидазы и мутация гена GLA были выявлены в возрасте 45 лет при скрининге, проводившемся в отделении гемодиализа. Наличие нефропатии Фабри может быть заподозрено при микроскопическом исследовании почечного биоптата, хотя для подтверждения диагноза требуется электронная микроскопия.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что семейный скрининг позволяет диагностировать БФ почти у половины родственников, которые потенциально могут быть носителями мутантного гена, или в среднем у двух членов семьи индексного больного. Последний показатель был ниже, чем в предыдущем исследовании, проводившемся в 4 американских центрах, занимающихся лизосомными болезнями накопления [7]. Laneu и соавт. проводили семейный скрининг в 74 семьях пробандов с БФ. В среднем в каждой семье выявили 5 родственников, страдающих этим заболеванием. Указанные различия могут объясняться тем, что в российских семьях количество потенциальных кандидатов на тестирование было относительно небольшим (медиана 7). Тем не менее эффективность семейного скрининга оказалась высокой (48,3 %) и значительно превышала эффективность скрининга в группах риска.

D. Doheny и соавт. провели метаанализ 67 скрининговых исследований, целью которых было выявление больных с БФ среди пациентов диализных отделений (n = 51363), реципиентов почечного трансплантата (n = 3074), больных с гипертрофией левого желудочка неясного генеза (n = 5491) или инсультом, развившимся в молодом возрасте (n = 5978) [5]. Частота патогенных мутаций гена GLA, вызывающих БФ, была сопоставимой в диализных отделениях (0,21 % мужчин и 0,15 % женщин) и среди больных с инсультом в анамнезе (0,13 % мужчин и 0,14 % женщин) и несколько выше среди больных с гипертрофией левого желудочка (0,94 % мужчин и 0,90 % женщин). Сходные данные были получены и в российской программе, в рамках которой у 4289 пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, определяли активность α -галактозидазы А в высушенных пятнах крови мето-

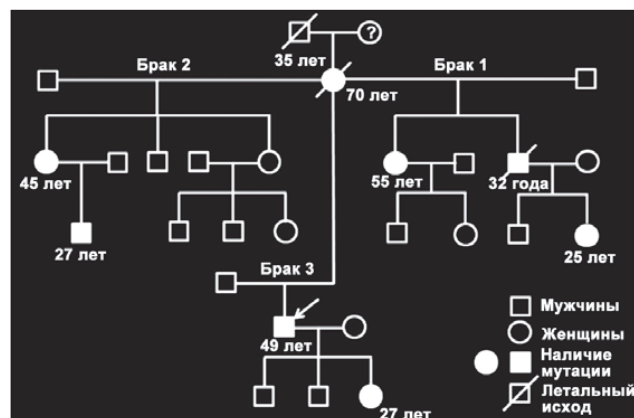


Рисунок 1. Родословная 49-летнего пациента с БФ, диагностированной при скрининге в диализных отделениях

дом тандемной масс-спектрометрии. В случае снижения активности фермента диагноз БФ подтверждали с помощью молекулярно-генетического исследования [8]. Частота БФ составила 0,41 %, в том числе 0,64 % среди мужчин и 0,06 % среди женщин. Среди мужчин самой высокой распространенность БФ была в возрастной группе 40–49 лет и самой низкой — в возрастной группе 50–59 лет.

Несмотря на низкую эффективность и, соответственно, высокую стоимость программ скрининга в группах риска, у многих пациентов только они позволяют установить диагноз БФ. Например, в российской популяции примерно у половины индексных пациентов БФ была диагностирована в рамках скрининга, проводившегося в диализных отделениях (следует отметить, что все необходимые исследования были бесплатными для пациента и лечебного учреждения), хотя у большинства из них на протяжении многих лет отмечались симптомы, такие как нейропатическая боль и ангиокератомы, характерные для этого заболевания. При этом медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза составила около 20 лет. Сходные данные приводят и зарубежные исследователи. Например, по данным регистра Fabry Outcome Survey (FOS), у взрослых пациентов с БФ, диагностированной в 2007–2013 гг., медиана срока от появления симптомов до установления диагноза составила 10,5 года [9]. Она снизилась по сравнению с предыдущим 5-летним периодом (медиана 14 лет), однако разница между двумя показателями не достигла статистической значимости.

Хотя у большинства мужчин с классическим вариантом БФ наблюдаются типичные ранние симптомы, они часто интерпретируются неправильно. Например, некоторые проявления БФ, такие как кожная сыпь, нейропатия, повышение температуры тела, изменения со стороны почек, системность поражения внутренних органов, могут имитировать ревматические заболевания. По данным клиники им. Е.М. Тареева, по крайней мере у каждого четвертого пациента с БФ на том или ином этапе развития заболевания устанавливали различные

ревматологические диагнозы, в том числе системные васкулиты, ревматоидный (юношеский) артрит, системную красную волчанку, ревматическую лихорадку, болезнь Ослера — Вебера — Рандю, периодическую болезнь [10]. Дополнительные проблемы при проведении дифференциальной диагностики создает тот факт, что при БФ могут наблюдаться не только акропарестезии, но и боли в суставах и лихорадка, сопровождающиеся лабораторными признаками воспаления, в частности стойким повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка. Например, среди обследованных нами пациентов частота болей в суставах составила 7 %, а лихорадки — 16 %. Некоторые эксперты даже рекомендуют включать БФ в алгоритм обследования пациентов с лихорадкой неясного генеза [11]. Важное значение для установления правильного диагноза у таких пациентов имеет тщательный анализ клинических проявлений, которые обычно появляются в детском или подростковом возрасте, а также семейного анамнеза, что позволяет заподозрить наличие наследственного заболевания.

Помимо высокой эффективности, достоинством семейного скрининга является возможность своевременного установления диагноза на раннем этапе, когда еще нет необратимого поражения внутренних органов. Например, в нашем исследовании почти 20 % пациентов с БФ, выявленной при семейном скрининге, были детьми или подростками, а почти у 40 % пациентов отсутствовали симптомы заболевания. В ряде клинических исследований показана более высокая эффективность ранней ФЗТ по сравнению с более поздней. В рандомизированном клиническом исследовании было сопоставлено время до первого клинического исхода (почечного, кардиального, цереброваскулярного или смерти) у 82 больных с БФ с поражением почек, получавших агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг или плацебо в течение 35 мес. (медиана 18,5 мес.) [12]. Лечение агалсидазой бета задерживало развитие неблагоприятных исходов по сравнению с плацебо, причем эффект лечения у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации > 55 мл/мин/1,73 м² был более выраженным, чем у пациентов с низкими значениями этого показателя. В другом исследовании у 213 пациентов с БФ, получавших агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели в течение по крайней мере 2 лет, увеличение срока от появления симптомов до начала ФЗТ ассоциировалось с достоверным повышением риска прогрессирования поражения почек (отношение шансов 19; 95% ДИ 2–184; $p = 0,0098$) [13]. Сходные данные были получены и при анализе динамики массы миокарда левого желудочка в течение 2 лет у 115 мужчин с БФ, получавших агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели, и у 48 нелеченых пациентов с БФ [14]. У мужчин, начавших лечение в возрасте от 18 до < 30 лет, масса миокарда левого желудочка снижалась в среднем на 3,6 г в год, в то время как при отсутствии лечения у мужчин того же возраста она ежегодно увеличивалась на 9,5 г ($p < 0,0001$). При этом у мужчин, которым ФЗТ была начата в возрасте ≥ 40 лет, риск прогрессирования гипертрофии левого желу-

дочка был достоверно выше, чем у мужчин, начавших лечение в более молодом возрасте (отношение шансов 5,03; 95% ДИ 1,03–24,49; $p = 0,047$). Замедление нарастания толщины межжелудочковой перегородки на фоне более ранней ФЗТ агалсидазой бета выявили также D. Germain и соавт. в 10-летнем исследовании у 58 пациентов с БФ [15].

При планировании семейного скрининга необходимо учитывать X-сцепленный тип наследования БФ, чтобы избежать ненужных исследований. У пробанда-мужчины необходимо проводить обследование родственников по материнской линии, в то время как женщине мутантный ген может быть передан как от матери, так и от отца. У мужчины с БФ сыновья всегда здоровы, в то время как всем дочерям передается X-хромосома с мутантным геном (отсутствие такового указывает на ложное отцовство). У женщины с патогенной мутацией гена GLA вероятность рождения ребенка с БФ, как сына, так и дочери, составляет 50 %. Тестировать целесообразно всех потенциальных носителей мутантного гена независимо от наличия и характера симптомов, так как фенотипические проявления у членов одной семьи могут существенно отличаться. У женщин ранние симптомы БФ встречаются реже, чем у мужчин, хотя их отсутствие не исключает возможности поражения почек или сердца или развития инсульта.

Основные препятствия для семейного скрининга — незаинтересованность врачей, финансовые затраты, культурологические проблемы, отсутствие контактов между родственниками, стигмы, ассоциирующиеся с диагнозом генетического заболевания, отсутствие необходимой инфраструктуры и т.д. Тем не менее в российской популяции были протестированы около 2/3 родственников пробандов. Чаще всего скрининг не удавалось провести из-за отсутствия связей между членами семьи, проживающими в разных городах. Только 14 % потенциальных носителей мутантного гена отказались от тестирования по различным причинам. Следует отметить, что в России стоимость тестов не является препятствием для семейного скрининга, так как они являются бесплатными для врачей и медицинских учреждений, в то время как проблемы с инфраструктурой компенсируются эффективной логистикой, позволяющей доставить высушенные пятна крови в центральную лабораторию из любого города.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что информированность врачей о БФ остается низкой. В настоящее время в России идентифицировано около 230 пациентов с БФ, т.е. расчетная распространенность заболевания в общей популяции составляет примерно 1 на 600 000, в то время как истинный показатель должен быть по крайней мере в 10 раз выше. Более чем у 70 % индексных пациентов имелись ранние симптомы БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение потоотделения, с детского или подросткового возраста. Однако диагноз БФ никогда не обсуждался даже у пациентов

с типичными клиническими симптомами, имеющих родственников со сходными проявлениями. Важное значение имеет распространение информации о болезни Фабри среди педиатров, с учетом того факта, что только у одного пробанда диагноз был установлен в детском возрасте.

Выводы

Тестирование родственников индексных пациентов с БФ, диагностированной на основании симптомов или выявленной в результате скрининга в группах риска, позволяет идентифицировать еще в среднем 2 пациентов с БФ на одного пробанда и рекомендовать патогенетическое лечение рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А на более раннем этапе, в том числе в детском и подростковом возрасте, когда отсутствует необратимое поражение органов-мишеней. В идеале каждого пациента с вновь диагностированной БФ следует направлять на консультацию к генетику для подробного анализа родословной. Однако эту задачу может выполнить любой врач, который готов потратить свое время на опрос индексного пациента и его родственников.

Конфликт интересов: нет.

Список литературы

1. Schiffmann R., Hughes D.A., Linthorst G.E. et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017. 91 (2). 284–293.
2. Мусеев С.В., Исмаилова Д.С., Мусеев А.С. и др. Вухревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. *Терапевтический архив.* 2018. 12. 17–22.
3. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010. 5. 30.
4. Germain D.P., Charrow J., Desnick R.J. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.* 2015. 52. 353–8.
5. Doheny D., Srinivasan R., Pagant S. et al. Fabry Disease. prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J. Med. Genet.* 2018. 55 (4). 261–8.
6. Smid B.E., van der Tol L., Cecchi F. et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease. Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int. J. Cardiol.* 2014. 177 (2). 400–8.
7. Laney D.A., Fernhoff P.M. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J. Genet. Couns.* 2008. 17 (1). 79–83.
8. Мусеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. *Клин. фармакол. тер.* 2017. 26 (2). 27–33.
9. Reisin R., Perrin A., Garda-Pavia P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2017. 71 (1). Doi: 10.1111/ijcp.12914.
10. Мусеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. *Клин. фармакол. тер.* 2018. 27 (1). 39–46.

11. Manna R., Cauda R., Feriozzi S. et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Intern. Emerg. Med.* 2017. 12 (7). 1059-67.

12. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007. 146 (2). 77-86.

13. Warnock D.G., Ortiz A., Mauer M. et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease. role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27 (3). 1042-9.

14. Germain D.P., Weidemann F., Abiose A. et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-β. data from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 2013. 15 (12). 958-65.

15. Germain D.P., Charrow J., Desnick R.J. et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J. Med. Genet.* 2015. 52. 353-8.

Вперше опубліковано в журналі «Клінічна фармакологія і терапія». 2020. 29 (2). 34-39
DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-34-39 ■

Tao E.A.¹, Moiseev A.S.², Novikov P.I.¹, Bulanov N.M.¹, Nosova N.R.¹, Moiseev S.V.^{1, 2}

¹Клініка ім. Е.М. Тареева, Перший МДМУ ім. І.М. Сеченова, м. Москва, Росія

²Факультет фундаментальної медицини, МДУ ім. М.В. Ломоносова, м. Москва, Росія

Ефективність сімейного скринінгу при хворобі Фабрі

Резюме. Мета. Вивчення ефективності сімейного скринінгу і перешкод для його проведення у пацієнтів із хворобою Фабрі (БФ). **Матеріали та методи.** У ретроспективне дослідження включали всіх пацієнтів із діагнозом БФ, підтвердженим при молекулярно-генетичному дослідженні. На підставі опитування визначали індексного пацієнта (пробанда) і його родичів, які могли успадкувати мутантний ген. Аналізували родоводи для кожного пробанда. **Результати.** Були обстежені 66 пробандів із БФ, включаючи 58 чоловіків і 8 жінок. У 31 (46,9 %) пацієнта діагноз був встановлений під час скринінгу, що проводився в російських діалітичних відділеннях. Тільки один пробанд був дитиною 6 років, усі інші пацієнти були віком старше 18 років. У цілому у пробандів було 488 живих родичів (в 1–4-му поколіннях), які могли бути носіями

мутантного гена. БФ була діагностована у 141 (48,3 %) з 292 обстежених членів сімей пробандів, включаючи 28 дітей. Середнє число пацієнтів із БФ на одного пробанда становило $2,2 \pm 0,3$. Основною перешкодою для тестування була відсутність контактів між членами сім'ї. **Висновки.** Тестування родичів індексних пацієнтів із БФ, діагностованою на підставі симптомів або виявленою в результаті скринінгу в групах ризику, дозволяє ідентифікувати ще в середньому 2 пацієнтів із БФ на одного пробанда і рекомендувати патогенетичне лікування рекомбінантними препаратами α-галактозидази А на більш ранньому етапі, у тому числі в дитячому і підлітковому віці.

Ключові слова: хвороба Фабрі; скринінг; сімейний скринінг; родовід

E.A. Tao¹, A.S. Moiseev², P.I. Novikov¹, N.M. Bulanov¹, N.R. Nosova¹, S.V. Moiseev^{1, 2}

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Efficacy of family screening in Fabry disease

Abstract. Background. To investigate the efficacy of family screening and potential barriers to testing the relatives of patients with Fabry diseases (FD). **Materials and methods.** All patients with a definite diagnosis of FD verified by genetic testing were enrolled in the study. In each family, we identified an index patient and his relatives who could inherit a mutant gene. **Results.** We studied 66 probands with FD, including 58 males and 8 females. Thirty-one (46.9 %) patients were established with the diagnosis during a nationwide screening in the Russian hemodialysis units. All patients (except for one 6-year-old child) were adults aged

over 18 years. In total, we identified 488 alive relatives in 1 to 4 generations who could inherit mutant GLA gene. Genetic testing showed FD in 141 (48.3 %) of 292 family members (including 28 children). Average number of FD patients per one proband was 2.2 ± 0.3 . Low communication between family members was the main barrier to testing. **Conclusions.** Family screening in index patients with FD allowed indentifying on average two other patients with FD per one proband and to initiate enzyme replacement therapy at younger age.

Keywords: Fabry disease; screening; family screening; pedigree

Неврология в зеркале жизни (размышления над новой книгой А.А. Сиделковского «Неврология. Атлас-справочник». Киев: Паблিশ Про, 2020. 856 с.)

Листая страницу за страницей этот грандиозный по энциклопедическому объединению всей фундаментальной неврологии современный труд, проникаешься вдруг мыслью, что и в противоречивом XXI столетии возможно возникновение классических изданий.

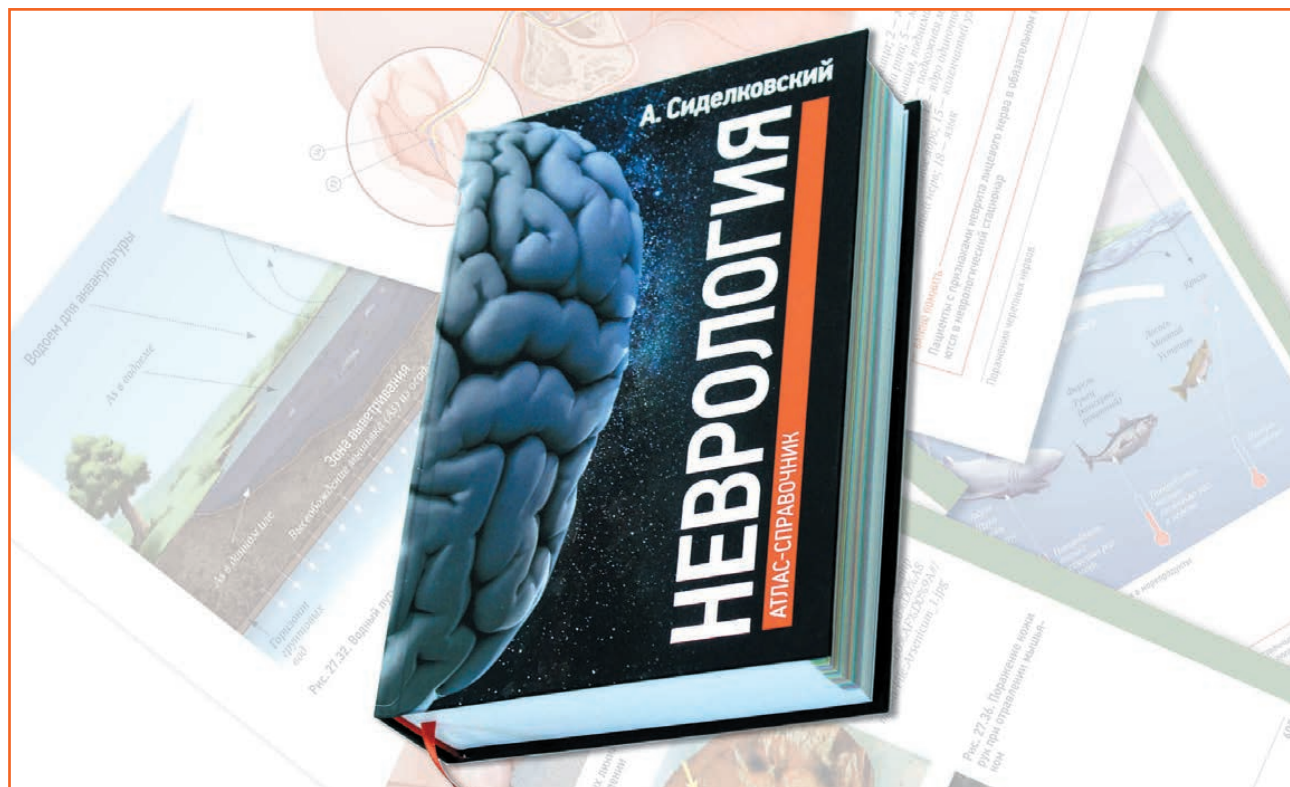
Работу именно в таком формате совсем недавно выпустил в свет руководитель клиники современной неврологии «Аксимед» Алексей Леонович Сиделковский.

В формальных понятиях автор значится как кандидат медицинских наук, невролог высшей категории. Но если отойти от этих лаконичных дефиниций, создатель данного полисиндромного неврологического компендиума, без преувеличения, возвышается как высоко-

квалифицированный специалист, вдумчивый ученый, неутомимый подвижник и энтузиаст в сфере, которую я бы определил как непрерывное неврологическое образование.

Отмечу, что при научном редактировании этого внушительного и вместе с тем компактного труда, вчитываясь в раздел за разделом книги, я испытывал признательное удивление перед представленной работой, настолько она системна и актуальна.

И вот, непосредственно держа в руках этот томов многих стоящий печатный вариант работы, я оценил бы ее словами французского историка и государственного деятеля Франсуа Гизо: «Знание прекрасно и само



по себе стоит усилий человека, но оно в тысячу раз прекраснее, когда становится силою и порождает доблесть».

И научное формирование этого исчерпывающего справочника в нашей специальности, в синтезе с иллюстрациями, схемами, шкалами, диагностическими таблицами, превосходными подстрочными диспозициями, с моей точки зрения, и есть научная доблесть.

Во вступительном слове с мудрым эпиграфом, взятым у великого хирурга и человека В.Ф. Войно-Ясенецкого, о врачах, принимающихся за изучение медицины «из любви к больным, из сострадания к ним и из желания облегчить их горькую участь», автор постулирует, говоря и о своих учителях, что, «создавая этот атлас-справочник, мы стремились предложить неврологам и врачам смежных специальностей практическое руководство к действенному своду знаний, направленных на диагностику, лечение и профилактику заболеваний центральной и периферической нервной системы».

Знаменательно при этом, что А.Л. Сиделковский, перечисляя гигантов неврологии, выделяя имена Ж.М. Шарко, Ж. Бабинского, П. Брока, В.М. Бехтерева, А.Я. Кожевникова и других проницательных умов в неврологии, вспоминает и наших современников — С.Н. Давиденкова, Б.Н. Маньковского, Л.А. Орбели.

Комментируя этот перечень титанов неврологии, уместно подчеркнуть, что перу А. Сиделковского принадлежат неповторимые монографии «Этюды истории классической неврологии», «Врачебные ошибки и врачебные девиации», а также глубокое изыскание «Прикладная неврология». Собственно, сами эти названия говорят о внушительном и во многом эксклюзивном историческом подтексте данной большой книги.

Глава 1 обозначена традиционно — «Анатомо-физиологические особенности нервной системы». На более чем тридцати страницах (при этом, как в остальных главах, изложенных весьма убористым текстом) предстает подробнейшее описание центральной и периферической нервной системы.

Следует подчеркнуть, что автор, являясь в первую очередь врачом-практиком, уделяет чрезвычайное вни-

мание клинически значимым структурным и функциональным особенностям нервной системы.

Глава 2 — «Особенности осмотра и обследования неврологического больного в условиях амбулаторного приема» — представляется также исключительно полезной. Особенно впечатляет алгоритм исследования из десяти необходимых лапидарных тестов, чтобы «не заблудился идущий вслеп». Да и для студентов-медиков и молодых врачей этот алгоритм не оценим.

За этими вводными манифестами книги, по авторской оригинальной схеме, следуют главы «Сосудистые заболевания нервной системы» с акцентом на острые нарушения мозгового и спинномозгового кровообращения, «Инфекционно-воспалительные заболевания нервной системы» (здесь также немало нового: поражения при туберкулезе, ботулизме, дифтерии, лепре, опоясывающем лишае).

В главах «Паразитарные заболевания нервной системы» (эхинококкоз, токсоплазмоз, цистицеркоз), «Неврологические расстройства при поражении иммунной и соединительной ткани» (нейросаркоидоз, нейролюпус) повествование ведется исключительно интересно и доказательно, с позиций дифференциации. В главе «Аутоиммунные демиелинизирующие заболевания

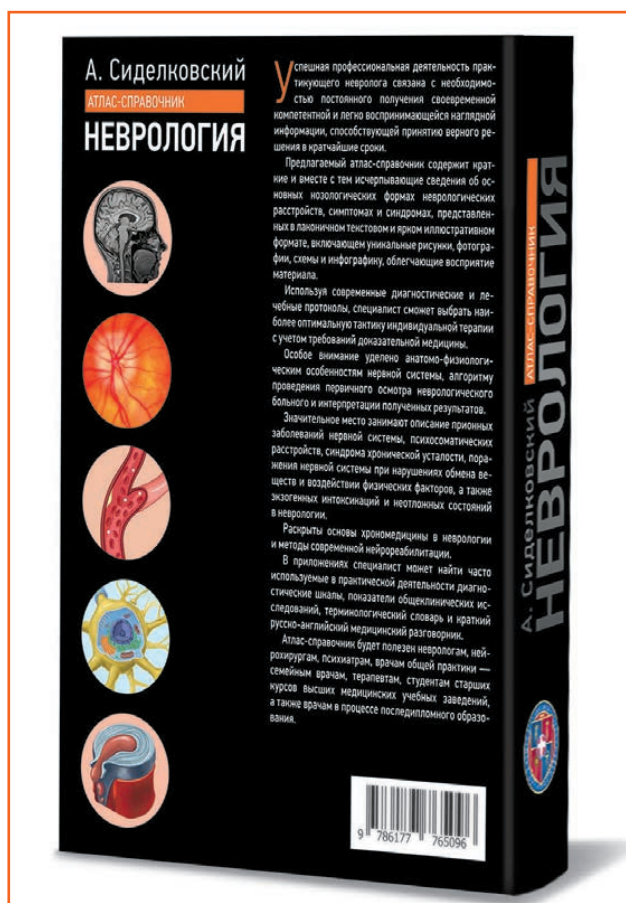
нервной системы» (рассеянный склероз, полирадикуломиелоневропатии и др.) досконально описана, в частности, и сирингомиелия.

Очень важна и глава 8 — «Прионные заболевания» — с классическими, а также новейшими патологическими данными о вызванных особыми белками дегенерациях.

Так, синдром Герстмана — Штраусслера — Шейнкера был описан лишь в 1936 г., а фатальная семейная инсомния — в 1979 г.

Несколько слов и о классической главе 9 — «Дегенеративные заболевания нервной системы» (паркинсонизм, болезни Вильсона — Коновалова, Гентингтона, Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз). Все это для вдумчивого врача — кладезь знаний, ведущих от интуиции к информации.

«Травмы центральной нервной системы», «Заболевания периферической нервной системы», «Вертебро-



неврологические синдромы», «Миофасциальные болевые синдромы» (открытые в наши дни Джанет Трэвел, лечащим врачом Джона Ф. Кеннеди, помогавшим ему после травм, полученных во время Второй мировой войны) — все эти страницы также побуждают к внимательному прочтению.

Головокружительны (позволю себе так выразиться) и главы «Нарушения сна», «Головокружения», «Головная боль» (включая мигрень, блистательно описанную М. Булгаковым как врачом в сцене мучений Понтия Пилата).

Крайне актуальны главы «Синдром хронической усталости», «Поражение нервной системы физическими факторами» и особенно «Основы хрономедицины в неврологии». Пожалуй, в ссылках можно было охарактеризовать труды О.Я. Адаменко о хрономедицине и неврологии нестарееющими словами: «Талант — единственная новость, которая всегда нова».

Если предположить, что атлас-справочник будет востребован и врачами общей практики — семейными врачами, гастроэнтерологами, эндокринологами и другими медиками, глава «Соматоневрология» и параллельно — «Психосоматические расстройства» также видятся крайне актуальными.

Здесь речь идет о тромбоэмболических синдромах, пернициозной анемии, гепатогенных и нефрогенных нейропатиях при сахарном диабете. В картинах психосоматических расстройств автор выделяет астеническое, соматоформное (преимущественно болевое), тревожно-фобическое, обсессивно-импульсивное, депрессивное, истерическое расстройства. Перед нами — клинические проявления, при которых полезны взаимодействия не только невролога, кардиолога, эндокринолога, но и психолога и психиатра в профессиональном ключе.

Чрезвычайно значимы и по сути новые главы об экзогенных интоксикациях: алкоголе, каннабиноидах,

фосфорорганических отравлениях, отравлениях свинцом, ртутью, марганцем, мышьяком, угарным газом (отравившись угарным газом при тушении пожара, погиб поэт А. Гликберг (Саша Черный)).

Хочу подчеркнуть, что эта глава инициирована известным ученым-токсикологом академиком И.М. Трахтенбергом.

В списке литературы не случайно приводится «Книга о ядах и отравлениях: очерки токсикологии».

По-новому воспринимаются главы «Эпилепсия», «Миастения». Привлекает и краткий русско-английский медицинский разговорник.

При обобщении моих впечатлений о данной книге многое воспринимается на уровне неврологического бестселлера.

В данном смысле раздел «Современные методы нейрореабилитации» закономерно воспринимается как инновационный и при этом разработан и внедрен в клинику «Аксимед».

Данная сторона деятельности клиники «Аксимед» предстает и меморандумом в таком императиве неврологии, о котором можно сказать как о некотором повторении мессианского чуда — «встань и иди»: методики, позволяющие преодолевать нарушение социальной адаптации и снижение когнитивных способностей, демонстрируются в цикле абсолютно реальных фотоиллюстраций, призывая: делайте, как мы.

Главы можно цитировать и в подрубриках «Важно помнить» проникаться главным в представленном труде.

Наверное, говоря об этой книге, уместно процитировать слова А.С. Пушкина, завершившего драму «Борис Годунов»: «...исполнен труд, завещанный от Бога». Вот почему этот научный подвиг, хочу надеяться, войдет в лучшие научные хроники нынешнего столетия.

Академик РАН Скоромец А.А. ■

Ася Іванівна Екзархова

Кандидату медичних наук, доценту Асі Іванівні Екзарховій 80 років. Майже 60 з них віддані обраній спеціальності лікаря-невролога.

Зустрічі під час навчання в Харківському медичному інституті з корифеями вітчизняної медицини проф. Р.Д. Синельниковим, Г.Я. Дерманом, Н.С. Бокаріусом, А.М. Утевським, А.З. Цейтліним, Г.Л. Лещенко, Л.Т. Малою і О.О. Шалімовим сформували світогляд майбутнього лікаря, потяг до високого професіоналізму, медичної етики й деонтології.

З вдячністю Ася Іванівна згадує інших викладачів, які зуміли своїм ширим і вимогливим ставленням до студентів домогтися глибокого знання свого предмета: В.В. Бобіну, В.І. Кудінцеву, Є.Г. Дубенка, А.Я. Циганенка.

Після закінчення інституту з 1964 по 1967 р. А.І. Екзархова працювала лікарем-неврологом у 12-й міській лікарні м. Харкова. На цьому етапі Асі Іванівні також пощастило з наставниками та вчителями. Відділенням завідувала вихованка інституту неврології з великим неврологічним досвідом — лікар-невролог Р.М. Корсунська, а провідні фахівці м. Харкова — професори Л.Б. Литвак, А.Д. Філатова, Є.Г. Дубенко регулярно проводили клінічні розбори хворих для лікарів м. Харкова з метою підвищення їх кваліфікації. У 1967 р. Ася Іванівна вступила до клінічної ординатури Українського інституту удосконалення лікарів (зараз — ХМАПО). Кафедрою завідував найстаріший професор-невролог Ф.Ф. Харченко. З 1969 по 1972 р. навчалася в аспірантурі на тій же кафедрі під керівництвом проф. О.П. Зінченка — учня видатного радянського невропатолога О.Г. Панова.

Кандидатська дисертація була присвячена актуальній проблемі неврології — розсіяному скле-

розу (тема була запропонована проф. О.П. Зінченком).

З 1972 р. і до сьогодні працює на кафедрі, яку очолювали в різні періоди професори Я.В. Пішель, В.Д. Деменко, а нині — Т.А. Литовченко. Спочатку асистентом, а потім — доцентом.

Фундаментальна підготовка в інституті і в аспірантурі дозволила Асі Іванівні досить швидко просуватися в професійному зростанні. З 1979 р. у зв'язку із затвердженням спеціальності «дитяча неврологія», пройшовши підготовку в ЦОЛІУВ (м. Москва), Ася Іванівна стала викладати дитячу неврологію. З 1989 по 2012 р. була завучем кафедри. Протягом багатьох років Ася Іванівна є одним з провідних фахівців — дитячих неврологів м. Харкова. Багато дитячих неврологів України, що навчалися на кафедрі, з вдячністю згадують Асю Іванівну, вважають її своїм учителем і часто звертаються по професійну допомогу. Вона є автором понад 60 наукових робіт, а також методичних рекомендацій для лікарів. Коло її наукових інтересів стосується неврології раннього дитячого віку.

За 55 років сімейного життя Ася Іванівна виховала ще два покоління лікарів — дочку і внука.

Що відрізняло і відрізняє Асю Іванівну: високий інтелект, професіоналізм і скромність. За багато років вона підготувала не одне покоління дитячих неврологів і сьогодні продовжує дивувати своїми знаннями.

Саме такі люди — гордість нації!

**Заслужений діяч науки і техніки,
лауреат Державної премії України,
д.м.н., проф. С.К. Євтушенко ■**



XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16–18 вересня 2020 року

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-БIX МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕСВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Постерліз

XI Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації»

Безпечно. Активно. Традиційно плідно й продуктивно 16–18 вересня в Києві відбувся Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна медична подія України!

Уперше в Україні за карантинних умов групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 000 спеціалістів!

Зважаючи на перешкоди, зумовлені пандемією COVID-19, організатор створив усі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів і гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та дезінфектори для рук, що були розміщені на території виставкового центру ACCO International, не завадили знайомствам, спілкуванню й підтриманню бізнес-зв'язків.

Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення були запрошені вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичні директори і їх заступники, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги й медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT.
Співорганізатор: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Посол IMF — Іван Миколайович Сорока.

Партнери-учасники: Protech Solution Ukraine, RH, Philips, «Амбулаторія.com», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Віола Медтехніка», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «Медапаратура» та інші.

Почути, побачити, випробувати

Під час Міжнародного медичного форуму відбулася Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, на якій компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення тощо. Як кажуть самі учасники, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко й безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — майданчик, де були представлені лікарські препарати, парафармацевтична продукція, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Серед учасників виставок — провідні вітчизняні виробники, постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: 3DDevice, «4Life Україна», CHEROKEE UKRAINE, crutch.tips, Dana Medical, «DEKA Лазер», EUROMED, Inherent Simplicity Baltic, Likami.com, «ІНТЕРНЕТІЛ МЕДІКАЛ ЕКІПМЕНТ» (OMRON), RH, «АСАП ГРЕЙД», «АТІС Фарма», «ВЕГА МЕДІКА», «ВЕСТМЕД», «ДЕЙЛІ-ТРЕЙД», «Доппельгерц», «ЕКСІМ», «ЕКСКЛЮЗИВ», «ІМЕСК», «Каммед», «КАРДІО», «КАСКАД МЕДІКАЛ РЕГІОНИ», «КОЛПЕКС», «ЛАЙФ-

МЕДИКА», «Масантра», «Мед Ексім», «МЕД ТЕХНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДАПАРАТУРА», «МЕДІНОВА», «Медістор», «Медігерра», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «МІЗ-МА», корпорація «МІРС», «МК Сономедика», «Модем 1», «МРІЯ-МЕДІКАЛ», «МУКОС Фарма», «Нафталан Фарм Груп», «Нектар», «Нікатор», «Ортомед», «ОСД Східна Європа», «Партнер Декор», «Провіденс Медіка», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Роял Інтеграція», «Салютіс Прінт», «Сінево», «Спентіс», «Спец-Ком-Сервіс», «СПІКАРД», «Спілка Автоматизаторів Бізнесу», «ТІ ДЖІ ХЕЛС», «Топлайн», «УКРОРГСИНТЕЗ», «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», «Ультрасайн», «ФАРМЛІНК», «Хелсівей» та багато інших.

Ідеї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **IX Міжнародного медичного конгресу** «Упровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році».

Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та, головне, спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулися понад 25 науково-практичних заходів і 20 майстер-класів за напрямками «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика, відбувся діалог між медичними директорами та їх заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Спілкувалися учасники про особливості підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань при підвищенні кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання, обговорювали особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

З успіхом пройшов семінар-практикум «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). На семінарі розглянули останні зміни нормативних

актів, які регламентують провадження медичної практики; умови й порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19; планові й позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та інші не менш важливі питання.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я було розглянуто на семінарі, організованому ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні актуальних тем, таких як акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015, нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні, практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі та ін.

З успіхом пройшла науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Цього року конференція відбулася online та offline, що дозволило приєднатися до обговорення понад 700 спеціалістам із різних куточків України.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавою для спеціалістів була науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Спонсором школи стала медична лабораторія «Сінево Україна».

Школа проходила online та offline. Учасники дводенної школи, а це понад 5500 спеціалістів з України та зарубіжжя, дізналися про поточний стан ультразвукової діагностики в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатocereбральну дистрофію, УЗД післяопераційних і післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online-трансляції своїми знаннями поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Компанії бізнесу продемонстрували слухачам школи своє сучасне обладнання в дії.

Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку.

Уперше було організовано **Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів**, у рамках якої експерти розповідали про УЗД у практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД-апарати, ультразвукові системи штучного інтелекту. Організатори: Інститут сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, Українська асоціація фахівців ультразвуково-

вої діагностики, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», група компаній LMT, компанії ринку.

Шостий рік поспіль терапевтів і сімейних лікарів збирає **VI терапевтична школа** «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», що цього року проходив у форматі online та offline. Організаторами заходу стали: НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф і військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, було розглянуто й продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах і в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протоколи POCUS, BLUE, FAST), особливості протоколів TCCC і TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

За напрямом «**Хірургія, нейрохірургія**» відбулася низка насичених заходів — науково-практична конференція «Інтервенційне лікування болю 2020» (організатори: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Pain Medicine Journal, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, ДУ «Інститут урології НАМН України», ГО «Український інститут дослідження болю», Медичне товариство «DoctorThinking» («ДокторДумає») і науково-практична конференція «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу» від ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болю: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю, і багато інших питань.

Нові технології в ортопедії та травматології було розглянуто на конференції спеціалістами ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знан-

нями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин» (організатор — науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку).

Актуальні та важливі питання розглядали на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу й залучили до жвавої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Як завжди, з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та група компаній LMT.

Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим при надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також було проведено низку майстер-класів з надання домедичної допомоги травмованим і при раптовій зупинці серця.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримали **СЕРТИФІКАТИ** про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Міжнародний медичний форум 2020 у цифрах:

- 3000 м² виставкової площі;
- 75 компаній-учасниць;
- відвідали й долучилися online понад 12 000 фахівців;
- 25 науково-практичних заходів (online та offline);
- 20 майстер-класів (online та offline).

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, та окреслені плани на майбутнє.

Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом — і залишили незабутні спогади.

До зустрічі на XII Міжнародному медичному форумі 20–22 квітня 2021 року!

Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини!

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

Банан, корица и крепкий сон

Теннисисты часто едят бананы во время соревнований. Дело в том, что данные тропические фрукты содержат большое количество магния и калия. Эти минералы наполняют нас энергией и помогают избежать судорог. Благодаря магнию и калию наша мускулатура расслабляется, что позволяет избежать болезненных спазмов во время интенсивных занятий спортом.

Но польза банана этим не ограничивается. Данные фрукты помогают поддерживать стабильным артериальное давление и стимулируют выведение токсинов из тела человека. Благодаря бананам усиливается выработка серотонина и мелатонина, которые необходимы для хорошего сна. Эти гормоны вызывают у нас ощущение радости и расслабляют, в результате чего нам становится легче уснуть.

Когда наш организм начинает вырабатывать серотонин и мелатонин, уровень кортизола в нем снижается.

Вместе с ним отступает стресс и нервное напряжение. Все это делает банан идеальным натуральным средством против бессонницы.

Мы предлагаем вам есть бананы вместе с корицей. Корица эффективно удаляет сахара, содержащиеся в пище. Именно поэтому рекомендуется есть банан вместе с этой пряностью. Корица облегчает пищеварение, что также очень важно для крепкого сна. Когда мы чувствуем тяжесть в желудке или нас беспокоит изжога, нам становится трудно уснуть. Также благодаря корице улучшается наше кровообращение и снижается артериальное давление. В результате нам становится легко расслабиться, и мы быстро засыпаем. Эта пряность способна усиливать положительные и нейтрализовать отрицательные эффекты банана. Благодаря корице мы можем есть бананы, не беспокоясь о своем весе и не рискуя развитием диабета.

Можно ли делить таблетки пополам?

Следует знать, что таблетка — это твердый дозированный тип лекарства, который получают путем прессования лекарственного и вспомогательного вещества. Таблетка, попадая в желудок, сначала набухает, затем растворяется, позволяя высвободиться активному ингредиенту. По словам экспертов, такая технология производства таблеток не дает гарантий, что действующее вещество равномерно распределится по всему объему препарата. Если это так, то, разделив таблетку, можно сместить дозировку лекарства в большую или меньшую сторону. От этого либо может случиться передозировка, либо не наступит ожидаемого терапевтического эффекта, потому что доза будет уменьшена. Ни в коем случае нельзя делить таблетки, на которых нет специальной насечки. Только насечка позволяет разде-

лить таблетку на две одинаковые части. Также при помощи такого обозначения производитель как бы дает зеленый свет, говоря о том, что данный вид таблеток можно делить.

Нельзя делить таблетки круглой выпуклой формы — вы не сможете разделить их на две равные части. Нельзя делить таблетки со специальным покрытием и длительной формой высвобождения лекарственного препарата. По мере растворения оболочки желудочно-кишечным трактом молекулы вещества постепенно поступают в кровь. Если нарушить оболочку, то препарат разрушится в желудке раньше, чем нужно, а терапевтический эффект оставит желать лучшего. Также нельзя делить капсулы, потому что вы никогда не сможете определить на глаз, сколько гранул уже отсыпано и сколько еще осталось.

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 (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, 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), виносok 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 пристатеиногo 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 plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і відрізнятися від оригіналу. 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.

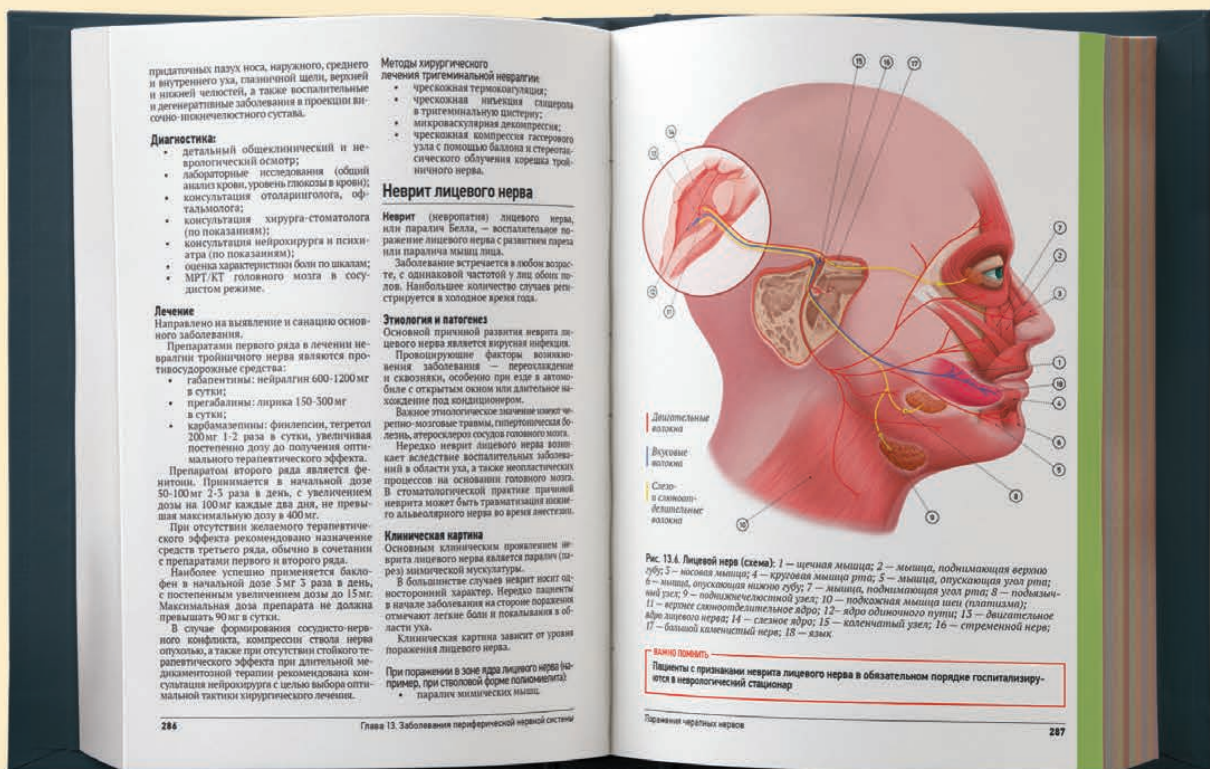
Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕВРОЛОГІЯ		
H01323	Актуальні питання нервових хвороб у практиці сімейного лікаря / Свиридова Н.К. — 239 с.	220,00
H01288	Блокады периферических нервов / Бюттнер Й. — 272 с.	390,00
H01300	Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции / Деконенко Е.П., Кузнецов В.В. — 242 с.	240,00
H01020	Головная боль. Сборник статей под редакцией проф. О.Морозовой. — 152 с.	100,00
H01229	Дельфинотерапия для детей / А. Смолянинов. — 88 с.	240,00
H01175	Деменция. Справочник врача / Под ред. В.А. Вербенко. — 88 с.	100,00
H01252	Детская неврология: учебник. В 2 томах. Том 1 / Петрухин А.С. — 272 с.	741,00
H01336	Діагностичні алгоритми в неврології / Гриб В.А., Яворська Н.П., Смілевська В.В., Генік С.І. — 48 с.	180,00
H01334	Діагностичні алгоритми в неврології / Яворська Н.П., Гриб В.А., Смілевська В.В., Генік С.І. — 40 с.	160,00
H01030	Заболевания и травмы периферической нервной системы / М.М. Одинак.	390,00
H01312	Иллюстрированная неврология развития / Скворцов И.А. — 352 с.	480,00
H01136	Инсульт: диагностика, лечение, профилактика (2-е изд.) / З.А.Суслина, М.А.Пирадов. — 288 с.	405,00
H01216	Иппотерапия для детей / А.Смолянинов. — 90 с.	240,00
H01328	Ишемический инсульт / Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. — 286 с.	365,00
H01241	Інноваційні вектори нейрореабілітації. Логіка та менеджмент мультидисциплінарного підходу у відновній медицині / У.Б. Лущик. — 268 с.	200,00
H01188	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
H01233	Ішемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик / О.В. Ткаченко, І.О. Цюха. — 112 с.	100,00
H01146	Кинезотерапия поясничного остеохондроза / В.Я. Фищенко, И.А. Лазарев, И.В. Рой. — 96 с.	50,00
H01344	Кинетоз / Поляков Б.И. — 328 с.	350,00
H01301	Клеточная терапия болезни Паркинсона / С.В.Анисимов. — 320 с.	140,00
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

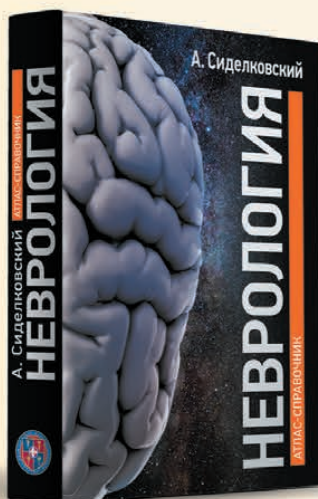
ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

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 Брэггу / 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. Самосюка, 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	Нейрокинезотерапия. 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
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

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



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



Предлагаемый 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.



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4,5,*}



№1 у Німеччині²



Ефективніший
за бетастин та
інші препарати⁴



Добре
переноситься^{3,4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат № 1 від запаморочення за рівнем продажу в Європі у Німеччині, IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry". 2015. Dec; 4 (35): 3, 6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТХ N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібгіштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**