

ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

STINEAR C.M.¹, LANG C.E.³, ZEILER S.⁴, BYBLOW W.D.²

¹Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

²Department of Exercise Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

³Physical Therapy, Occupational Therapy and Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Оригинал статьи опубликован в *Lancet Neurol.*, 2020

Published online January 28, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Целью данного обзора является критическая оценка исследований по реабилитации после инсульта и определение путей дальнейшего повышения качества таких исследований. Данный обзор посвящен исследованиям постинсультной реабилитации двигательных функций, поскольку двигательные расстройства у пациентов с инсультом наиболее распространены и являются предметом большинства исследований по реабилитации после инсульта. В исследованиях, включенных в данный обзор, для улучшения эффективности традиционных методов лечения были использованы тренировки, новые технологии, фармакологические методы и нейромодуляция.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

В обзоре представлены результаты 15 исследований, обсуждаемых в данном обзоре, которые сгруппированы по типу вмешательства. В большинстве исследований принимали участие пациенты в острой и подострой стадиях инсульта, и во всех исследованиях сообщалось об улучшениях как в основной, так и в контрольной группе. Однако результаты 14 из 15 исследований были нейтральными, поскольку между группами не было статистически достоверных различий по первичной конечной точке. В единственном исследовании, в котором были получены положительные результаты (CARS), применялось внутривенное введение Церебролизина в течение 72 часов после инсульта. Церебролизин — это нейропептидный препарат, который оказывает положительное влияние на моторную функцию верхних конечностей. Средний балл по результатам теста двигательной активности руки (Action Research Arm Test) через 90 дней после инсульта в основной группе был выше, чем в контрольной. И хотя в последующем аналогичном исследовании не удалось воспроизвести вышеуказанный результат, метаанализ продемонстрировал положительные эффекты Церебролизина на показатели по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней после инсульта. Этот результат указывает на то, что применение Церебролизина способствует улучшению исхода ишемического инсульта.

В четырех РКИ оценивались эффекты применения комплекса тренировок в острой и ранней подострой стадиях инсульта.

В исследовании AMOBES принимали участие пациенты в острой стадии инсульта, и было продемонстрировано, что дополнительная физиотерапия, направленная на уменьшение осложнений, связанных с иммобилизацией пациента, имела такие же преимущества при поражении верхних и нижних конечностей, как и физиотерапевтические процедуры в более низких дозах. В оставшихся трех РКИ принимали участие пациенты в ранней подострой стадии инсульта. Было установлено, что нервно-мышечная электростимуляция, функциональные силовые тренировки и целевые тренировки имели такие же преимущества в плане функциональной активности верхних конечностей, как и стандартные методы ведения пациентов с инсультом. В исследовании EXPLICIT было продемонстрировано, что модифицированная двигательная терапия, индуцированная ограничениями, привела к нарастанию объема движений в верхних конечностях в первые 12 недель после инсульта, но это преимущество не сохранялось к 26-й неделе. Поскольку первичная конеч-

ная точка не определялась и к концу исследования наблюдалось улучшение одинаковой степени как в основной, так и в контрольной группе, результаты этого исследования были расценены как нейтральные.

В пяти исследованиях изучались эффекты применения различных современных технологий у пациентов в подострой и хронической стадиях инсульта. В исследованиях EVREST, VIRTUES и в работе Adie и соавт. изучали влияние виртуальной реальности и видеоигр на двигательную способность верхних конечностей во время подострой стадии инсульта, а Cramer и соавт. исследовали эффекты телереабилитации по сравнению с клинической терапией нарушений функций верхних конечностей в подострой и хронической стадиях инсульта. В исследовании RATULS изучали влияние роботизированной терапии на двигательную функцию верхних конечностей у пациентов с инсультом в хронической стадии. Все эти исследования демонстрируют возможность широкого применения вышеуказанных технологий и сообщают о преимуществах, аналогичных преимуществам комплексов восстановительных мер или традиционной терапии.

В трех исследованиях, включая ранее упомянутое исследование CARS, изучались эффекты фармакологической терапии в острой и ранней подострой стадиях. Лечение моноклональными антителами не дало дальнейшего увеличения скорости ходьбы через 90 дней, которое отличалось бы от результатов, наблюдаемых у пациентов в группе плацебо. Аналогично, в исследовании DARS изучались эффекты применения карбидопы/леводопы перед сеансами двигательной терапии, и было установлено, что процент участников, которые сообщали о восстановлении способности передвигаться самостоятельно, был одинаковым в группах лечения и плацебо.

В трех исследованиях изучались эффекты нейромодуляции в виде электрической стимуляции глотки (STEPS), электрической эпидуральной стимуляции (EVEREST) и повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (NICHE) на ранней подострой и хронической стадии инсульта. В исследованиях EVEREST и NICHE стимуляция сочеталась с физиотерапией. Хотя результаты этих исследований были нейтральными, они иллюстрируют возможность использования нейромодуляции в многоцентровых исследованиях. В исследованиях EVEREST и NICHE провели вмешательство в течение 6 недель в хронической стадии, и в исследовании STEPS провели три сеанса стимуляции в ранней подострой стадии. Возможность увеличения продолжительности вмешательства в ранней подострой стадии следует изучить в будущих исследованиях.

ЦЕРЕБРОЛИЗИН И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА — ИССЛЕДОВАНИЕ CARS

Нейтральные результаты всех исследований, кроме одного (Церебролизин и восстановление после инсульта — исследование CARS), могут указывать на то, что изучаемые вмешательства имели те же преимущества, что и стандартная помощь при инсульте (в случае тренировок или применения новых технологий), или не имели дополнительной пользы при их применении в дополнение к стандартным вмешательствам (в случае нейромодуляции или лекарственной терапии). Нейтральные результаты РКИ реабилитации после инсульта могут также быть следствием особенностей дизайна и хода этого исследования.

Подробнее см. на с. 54

EVER
PHARMA

ИНСУЛЬТ

ДЕМЕНЦИЯ

ЧМТ

ОДНА МИТЬ. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

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

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



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

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

www.cerebrolysin.com.ua

Австрійська якість.
Нам довіряють більше 2 млн пацієнтів

Церебролізин®

Возз'єднує нейрони.
Надихає на життя.



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

МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL
МЕЖДУНАРОДНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mif-ua.com



Том 16, № 8, 2020



ПЕРША ДОПОМОГА

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

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



Р.П.: UA/2131/01/01 не обмежений з 17.07.2019

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

Фармакотерапевтична група. Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ C05C X.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Виробник АТ «Галичфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.12.2020 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Біль повертається? Розірви замкнене коло!



ГАБАНА®

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

МНН: pregabalin. 1 капсула містить 75 мг, 150 мг або 300 мг прегабаліну. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. *Невропатичний біль*. Препарат Габана призначають для лікування невропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. *Epilepsia*. Препарат Габана призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. *Генералізований тривожний розлад*. Препарат Габана призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. *Фібромалгія*. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкими або помірними. Інші: З боку обміну речовин, метаболізму: підвищений апетит. З боку психіки: ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, зниження лібідо, дезорієнтація, безсоння.

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

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

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

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Габана®, капсули по 75, 150 і 300 мг. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Поширюється на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 11.12.2020 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



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

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, № 8, 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, № 8, 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 № 5 від 18.12.2020 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. 10,70.

Тираж 7 000 прим. Зам. 2020-inj-118.

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)

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

Морозова О.Г. (Харків, Україна)

Московко С.П. (Вінниця, Україна)

Негрич Т.І. (Львів, Україна)

Пашковський В.М. (Чернівці, Україна)

Поліщук М.Є. (Київ, Україна)

Сіделковський О.Л. (Київ, Україна)

Стоянов О.М. (Одеса, Україна)

Трінус К.Ф. (Київ, Україна)

Фартушна О.Є. (Київ, Україна)

Цимбалюк В.І. (Київ, Україна)

Шкробот С.І. (Тернопіль, Україна)

Гайнетдінова Д.Д. (Казань, РФ)

Євстигнєєв В.В. (Мінськ, Білорусь)

Пономарьов В.В. (Мінськ, Білорусь)

Скоромець О.А. (Санкт-Петербург, РФ)

Столяров І.Д. (Санкт-Петербург, РФ)

Шалькевич Л.В. (Мінськ, Білорусь)

Curatolo Paolo, MD (Italy)

Dafin F. Muresanu (Romania)

Dulak Oliver, MD, PhD (France)

Eeg Olofsson Orvar, MD, PhD (Sweden)

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

© Харківська медична академія післядипломної освіти, 2020

© Донецький національний медичний університет, 2020

© Заславський О.Ю., 2020

Зміст

Contents

Огляд

Review

*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 2)7

*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 2)7

Трищинська М.А., Кононов О.Е.

Патогенетично обумовлені підходи
до діагностики й лікування полінейропатії 19

M.A. Trishchynska, O.E. Kononov

Pathogenetically determined approaches
to the diagnosis and treatment of polyneuropathy 19

Оригінальні дослідження

Original Researches

*Кобеляцький Ю.Ю., Бобрик І.С.,
Нетлюх А.М., Ілащук І.І., Івахненко Д.С.*

Результати багатоцентрового
ретроспективного контрольованого
клінічного дослідження ефективності
й безпеки L-лізину есцинату® в лікуванні
набряків головного мозку травматичного
й післяопераційного генезу25

*Yu.Yu. Kobeliatskyi, I.S. Bobryk,
A.M. Netliukh, I.I. Ilashchuk, D.S. Ivakhnenko*

The results of a multicenter retrospective
controlled clinical study
of the efficacy and safety
of L-lysine aescinate® in the treatment
of traumatic and postoperative
cerebral edema25

Практикуючому неврологу

To Practicing Neurologist

Фістер Н.І., Орос М.М.

Застосування нуклеотидів
при захворюваннях периферичної
нервової системи37

N.I. Fister, M.M. Oros

The use of nucleotides
in diseases of the peripheral
nervous system37

Бурчинський С.Г.

Стратегія мембранопroteкції
у фармакотерапії судинних когнітивних
розладів43

S.G. Burchinsky

Strategy of membrane protection
in pharmacotherapy
of vascular cognitive impairment43

Палагута Г.В., Фартушна О.Є.

Роль магнітно-резонансної томографії
м'язів у диференційній діагностиці окремих
форм та підтипів кінцівково-поясної
м'язової дистрофії: аналіз клінічних випадків ... 49

H.V. Palahuta, O.Ye. Fartushna

The role of magnetic resonance imaging
of muscles in the differential diagnosis
of certain forms and subtypes of limb-girdle
muscular dystrophy: case analysis49

*Stinear C.M., Lang C.E.,
Zeiler S., Byblow W.D.*

Достижения и проблемы реабилитации
после инсульта.....54

*C.M. Stinear, C.E. Lang,
S. Zeiler, W.D. Byblow*

Advances and challenges
in stroke rehabilitation.....54

Мальцев Д.В.

Клінічний випадок синдрому Луї-Бар
з клінічною картиною мозочкової атаксії
та EBV-індукованого
лімфопроліферативного синдрому.....74

D.V. Maltsev

A clinical case of Louis-Bar syndrome
with a clinical picture of cerebellar ataxia
and EBV-associated lymphoproliferative
syndrome74

*Сіделковський О.Л., Федоров П.А.,
Марусиченко В.В., Ігнатіщев М.Р.*

Ураження нервової системи,
асоційоване з ВІЛ-інфекцією
(клінічний випадок).....79

*A.L. Sidelkovsky, P.A. Fedorov,
V.V. Marusichenko, M.R. Ignatichiev*

Damage to the nervous system
associated with HIV infection
(a clinical case).....79

Наші сучасники

Анатолій Леонідович Горб83

Our contemporaries

Anatolii Leonidovych Horb83

Історія медицини

*Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В.,
Верзілов С.М., Лівенцова К.В.,
Синяченко Т.Ю., Верзілова С.Ф.*

Неврологія України у дзеркалі
екзонумії.....84

*O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaeva,
S.M. Verzilov, K.V. Liventsova,
T.Yu. Syniachenko, S.F. Verzilova*

Neurology of Ukraine in the mirror
of exonumia84

Наші читачі пишуть

Славень неврології90

Our Readers Write

Anthem of neurology90

Контраверсійна неврологія

Связь уровня холестерина
с сердечно-сосудистой патологией91

Controversion Neurology

Relationship between cholesterol levels
and cardiovascular pathology91

Почему полезно спать на левом боку92

Why it is useful to sleep on your left side92

УДК 616.831-001.8-005.4-053.31

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221955>Мартинюк В.Ю.², Швейкіна В.Б.¹, Знаменська Т.К.¹, Нікуліна Л.І.¹¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Особливості механізмів патогенезу і ранні діагностичні критерії гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку в новонароджених дітей (частина 2)

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, окислювальний 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 (некроптозним) 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 — ICAM-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

© «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. Martynuk, 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

До індукторів (лат. *inducere* — збільшувати, посилювати) апоптозу відносять **фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α)** — позаклітинний білок, багатофункціональний прозапальний цитокін, що утворюється переважно моноцитами і макрофагами. Відомо, що *TNF- α* здатний запускати каскад синтезу прозапальних цитокінів IL-1, -6, -8, інтерферон- γ (ІФН- γ), а також викликати експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, активувати лейкоцити, брати участь у регуляції апоптозу. При вивченні особливостей зміни експресії членів суперродини TNF- α було встановлено, що внаслідок гіпоксії ЦНС значно посилюється експресія TRAIL ліганда (англ. TNF-related apoptosis-inducing ligand — цитокін суперродини факторів некрозу пухлини, ліганд, що викликає апоптоз) на клітинах мікроглії. Це супроводжується підвищенням вмісту TNF- α в крові [32].

Збільшення концентрації TNF- α в пуповинній крові може бути раннім діагностичним маркером гіпоксичних змін в організмі новонародженої дитини [8].

Установлено, що в доношених новонароджених дітей із гіпоксично-ішемічним ушкодженням ЦНС рівень TNF- α в лікворі вищий (14,7 пг/мл), ніж у контрольній групі (0,16 пг/мл) [47].

До індукторів апоптозу можна також віднести й молекулу міжклітинної адгезії 1-го типу (ICAM-1, від англ. *Intercellular adhesion molecule type 1*), що забезпечує міцне прилипання лейкоцитів до ендотелію.

Молекули міжклітинної адгезії — це пов'язані з плазматичною мембраною білки, які забезпечують механічну взаємодію клітин одна з одною. Часто це молекули, які пронизують мембрану і приєднані до цитоскелета. За допомогою них клітини при русі можуть «підтягуватися» до інших клітин або переміщатися по позаклітинному матриксу. У багатьох випадках окрема молекула міжклітинної адгезії здатна взаємодіяти не з одним, а з декількома лігандами, для чого існують різні ділянки зв'язування. Хоча зв'язування індивідуальних молекул адгезії зі своїми лігандами зазвичай відбувається з низькою авідністю, взаємодія може бути досить високою, тому що молекули адгезії розташовані на поверхні клітин кластерами й утворюють ділянки міцного зв'язування [5, 54].

Найбільш вивчені Р- і Е-селектини, які беруть участь у першій стадії міграції лейкоцитів із судинного русла у вогнище запалення — «ролінгу» уздовж судинного ендотелію; молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1, від англ. *vascular cell adhesion molecule type 1*) і молекула міжклітинної адгезії 1-го типу (ICAM-1 від англ. *intercellular adhesion molecule type 1*), що забезпечують міцне прилипання лейкоцитів до ендотелію; під впливом тромбоцитарно-ендотеліальної молекули клітинної адгезії 1-го типу (PECAM-1 від англ. *platelet-endothelial cell adhesion molecule*) здійснюється міграція лейкоцитів із судин через міжклітинні переходи ендотеліальних клітин в інші тканини. Також добре вивчені інтегрини, що забезпечують передачу внутрішньоклітинних і міжклітинних сигналів.

Усі молекули міжклітинної адгезії можна поділити на п'ять структурних родин:

1. *Інтегрини* — гетеродимерні молекули, що функціонують як клітинно-субстратні, так і міжклітинні адгезивні рецептори.

2. *Адгезивні рецептори суперродини імуноглобулінів*, які беруть участь у міжклітинній адгезії й особливо важливі в ембріогенезі, загоєнні ран та імунній відповіді.

3. *Селектини* — адгезивні молекули, лектиноподібний домен яких забезпечує адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин.

4. *Кадгерини* — залежні від кальцію гомофільні міжклітинні адгезивні білки.

5. *Хомінгові рецептори* — молекули, що забезпечують потрапляння лімфоцитів у специфічну лімфійну тканину.

Підвищення адгезивності має велике значення в патогенезі дисфункції ендотелію при запаленні, септичному шоці й інших патологічних процесах [2, 5].

ICAM-1 (CD54) належать до суперродини імуноглобулінів. У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини практично не експресують ICAM-1. ICAM-1 погано виявляється на «спочиваючому» ендотелії. Індукторами експресії даних молекул є вільні радикали, оксид азоту (NO), ліпополісахариди, прозапальні цитокіни (інтерлейкіни-1, -6 і -8, *фактор некрозу пухлини α* , *інтерферон γ* та ін.), лейкотрієни, гістамін, тромбін та інші медіатори [44, 52].

Крім ендотеліальних клітин, ICAM-1 експресують лімфоцити, моноцити, клітини бронхоальвеолярного епітелію. Лігандами для цієї молекули на мембранах лейкоцитів слугують інтегрини: для ICAM-1 — LFA-1 (англ. *Lymphocyte function associated antigen 1*) і MAC-1 (англ. *Macrophage-1*) [45].

У сироватці крові можна виявити розчинні форми цієї молекули (sICAM-1), які утворюються внаслідок шедінгу (лущення), опосередкованого протеолітичними ферментами: нейтрофільною еластазою, ADAM17 (adisintegrin and metaloproteinase domain 17), TNF- α (tumor necrosis factor alpha) [36].

Розчинна форма молекули міжклітинної адгезії 1 (sICAM-1) ICAM-1 або CD54 становить собою одноланцюговий глікопротеїн із молекулярною масою 55 kDa. Це інтегральний мембранний білок, що містить п'ять Ig-подібних позаклітинних доменів. Ген, що кодує ICAM-1, локалізований на 19-й хромосомі.

Дані отриманих досліджень дають змогу зробити висновок, що розчинні фракції молекул клітинної адгезії можна розглядати як потенційні біомаркери ендотеліальної активації [27].

Оцінці вмісту ICAM-1 при сепсисі присвячено багато досліджень. Основну увагу приділено можливості використання отриманих даних для диференціальної діагностики сепсису й інших критичних станів, що супроводжуються розвитком системної запальної відповіді [43], а також для прогнозування ускладнень та наслідків захворювання, зокрема й ушкодження ЦНС у новонароджених.

За даними J. Edgar та ін., С.А. Hill в дітей із сепсисом, зокрема в новонароджених, рівень sICAM-1 вже з першого дня вищий, ніж у здорових однолітків або дітей із гострими запальними процесами без сепсису [24].

Водночас у дослідженні I. Bavunoglu та співавторів повідомляють, що хоча рівень цих біомаркерів у дітей першого року життя із сепсисом вищий, ніж у здорових однолітків, проте він не корелює з тяжкістю сепсису [15].

У багатьох наукових працях визначено роль асептичного запалення в розвитку гіпоксично-ішемічного ушкодження центральної нервової системи в новонароджених дітей. Проте останнім часом увагу дослідників привертає вивчення різних аспектів впливу системної фетальної запальної відповіді на виникнення інтранатальної асфіксії і розвиток гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку. Дані про залучення системної фетальної запальної відповіді у формуванні церебрального паралічу вперше наведені В.Н. Уоон та ін., які при обстеженні 123 дітей віком 3 роки, народжених недоношеними, виявили високу ймовірність розвитку церебрального паралічу при наявності фунікуліту (запалення пупкового канатика) і підвищення вмісту ІЛ-6 в амніотичній рідині [53]. R. Covert та ін. встановили позитивний кореляційний зв'язок між фунікулітом і таламостріальною васкулопатією в новонароджених [21].

При дослідженні вмісту маркерів системної фетальної запальної відповіді і ендотеліальної дисфункції в пуповинній крові в доношених новонароджених, які перенесли інтранатальну асфіксію, і здорових новонароджених було виявлено прямий кореляційний зв'язок між наявністю запальних змін у плаценті і кількісним рівнем вмісту молекули міжклітинної адгезії 1 (sICAM-1) у крові. До того ж вміст антигена в сироватці крові здорових доношених дітей становив у середньому 18 проти 40 нг/мл відповідно. Крім того, було встановлено, що оцінка за шкалою Апгар мала негативний кореляційний зв'язок із рівнем sICAM-1 ($r = -0,796$, $p = 0,013$ і $r = -0,904$, $p = 0,002$ на 1-й і 5-й хв відповідно). Отже, авторами було зроблено висновки, що системна фетальна запальна відповідь і пов'язана з нею ендотеліальна дисфункція можуть створювати передумови для розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії [46].

Після перенесеної гіпоксії-ішемії і запуску нейрозапальних реакцій спостерігається зменшення активності **нейротрофічних факторів**. Це викликає пригнічення процесів нейрогенезу. *Репаративні можливості незрілої ЦНС можуть залежати як від кількості, так й активності нейротрофічних факторів росту*. Зниження продукції разом із пригніченням активності цих факторів робить значний внесок у розвиток патогенетичних змін перинатального гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку. Причому недостатність нейротрофічних факторів може підтримувати патологічні зміни в ЦНС кілька тижнів і бути причиною розвитку віддалених наслідків [22, 31].

Відомо кілька трофічних факторів, що мають велике значення в патогенезі гіпоксично-ішемічного

ушкодження. Найчастіше називають VEGF (англ. *Vascular endothelial growth factor* — фактор росту ендотелію судин) — сигнальний білок, що виробляється клітинами для стимулювання васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) й ангиогенезу (ріст нових судин в уже наявній судинній системі), BDNF (англ. *Brain-Derived neurotrophic factor* — мозковий нейротрофічний фактор) — білок, що належить до нейротрофінів, речовин, які стимулюють і підтримують розвиток нейронів, і CNTF (англ. *Ciliary neurotrophic factor*) — білок, що за функціями належить до факторів росту, білків розвитку, задіяний у таких біологічних процесах, як диференціація клітин, нейрогенез.

Основна роль зазначених вище факторів у ЦНС полягає в регуляції функціональної активності клітин нейрональної й астрогліальної природи. Вони забезпечують особливості нейроастрогліальної взаємодії і трофіку нейронів. Доведено їх стимулюючий вплив на міграцію прогеніторних клітин, а також на процеси диференціювання і дозрівання нейронів й астроглії [6].

На основі сучасних патогенетичних даних ГІУ ЦНС дослідники намагаються визначити ранні діагностичні маркери ушкодження головного мозку, зокрема в новонароджених (рис. 3).

У цьому аспекті найбільш перспективним є вивчення рівня нейроспецифічних білків (НСБ) й антитіл до них.

Вміст нейроспецифічних білків у біологічних зразках (кров, ліквор) може залежати від характеру і тяжкості ушкодження ЦНС, гестаційного віку, ступеня зрілості новонародженого, наявності супутньої інфекційної і неінфекційної патології [10].

У дослідженні Н. Van Laerhoven, T.R. de Naan, M. Offringa та ін., проведеному у 2013 р., оцінювалися маркери пуповинної крові: нейронспецифічна енолаза (Neuron-specific enolase — NSE); білок S100; гліофібрилярний кислий білок (Glial fibrillary acidic protein — GFAP), що відповідає за стабільність і міцність гліальних й ендотеліальних клітин мозку; ген, що кодує фермент, пов'язаний із ростом і розвитком нейронів — убіквітин-С-термінальна гідролаза L-1 (Ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCHL1); білок відповідальний за синтез мікротрубочок аксонів — білок Тау; мікроРНК, лактатдегідрогеназа і креатинфосфокіназа BB [49]. Саме GFAP і UCHL1 показали кращий результат як біомаркери прогнозування довгострокових неврологічних результатів.

У 2015 р. у США Н. Lv, Q. Wang, S. Wu та ін. проводили дослідження, що визначило прогностичну значимість концентрації UCHL1 і GFAP у пуповинній крові новонароджених, які перенесли ГІУ ЦНС [38].

Найбільшої уваги заслуговує опублікований у 2012 р. результат метааналізу 29 досліджень, у яких проводилася оцінка 11 прогностичних факторів у дітей із ГІУ ЦНС старше 18 міс. [20].

Варто відзначити, що НСБ тканинноспецифічні для нервової системи і гістологічно належать до нейроепітеліальної тканини — нейронам і глії, тобто є нейромаркерами.

Вивільнені в результаті того чи іншого патологічного процесу в малих концентраціях, вони є сильними імуногенами, здатними при попаданні в кровоносне русло ініціювати розвиток процесів нейросенсибілізації, продукцію протимозкових антитіл або імунних комплексів, які підсилюють процеси ушкодження мозку ще до появи видимих структурних порушень [4, 26, 37, 41].

Внаслідок того, що гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) починає формуватися на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку паралельно з ростом і диференціюванням тканин мозку, значна частина антигенних детермінантів (передусім нейроспецифічних протеїнів) стає прихованою від контролю імунної системи, що розвивається [3, 6, 12].

У зв'язку з цим переважна більшість НСБ так чи інакше мають властивості автоантигенів, а їх контакт з імунокомпетентними клітинами за межами ГЕБ у низці випадків супроводжується утворенням автоантитіл до НСБ (ААТ до НСБ). Протимозкові антитіла, які циркулюють у крові і які належать до класу IgG, здатні як ушкоджувати ГЕБ, так і, проникаючи через ГЕБ в мозок, викликати вторинне нейроімунне ушкодження його клітин [7, 11, 12].

Походження нейромаркерів

1. Нейроцитарні:

- Нейронспецифічна енолаза (NSE).
- Убіквітин-С-термінальна гідролаза L-1 (Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1 — UCHL-1).
- Фосфорильований тяжкий ланцюг аксонального нейрофіламенту (Phosphorylated axonal neurofilament heavy chain — pNF-H).
- Тау-протеїн (Tau-protein).
- Креатинкіназа ВВ (КК-ВВ)*.

2. Гліальні:

- Протеїн S100B (Protein S100B).
- Основний білок мієліну (Myelin basic protein — MBP).
- Креатинкіназа ВВ (КК-ВВ)*.
- Гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP).

Гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP) належить до проміжних філаментів цитоскелета і характерний для астроцитів, більшою мірою фібрилярних, відомий ще як астроцитспецифічний церебропротеїн (астропротеїн).

Примітка: * — креатинкіназа ВВ виділяється і з нейроцитів, і з гліальних (переважно астроцитарних) клітин.

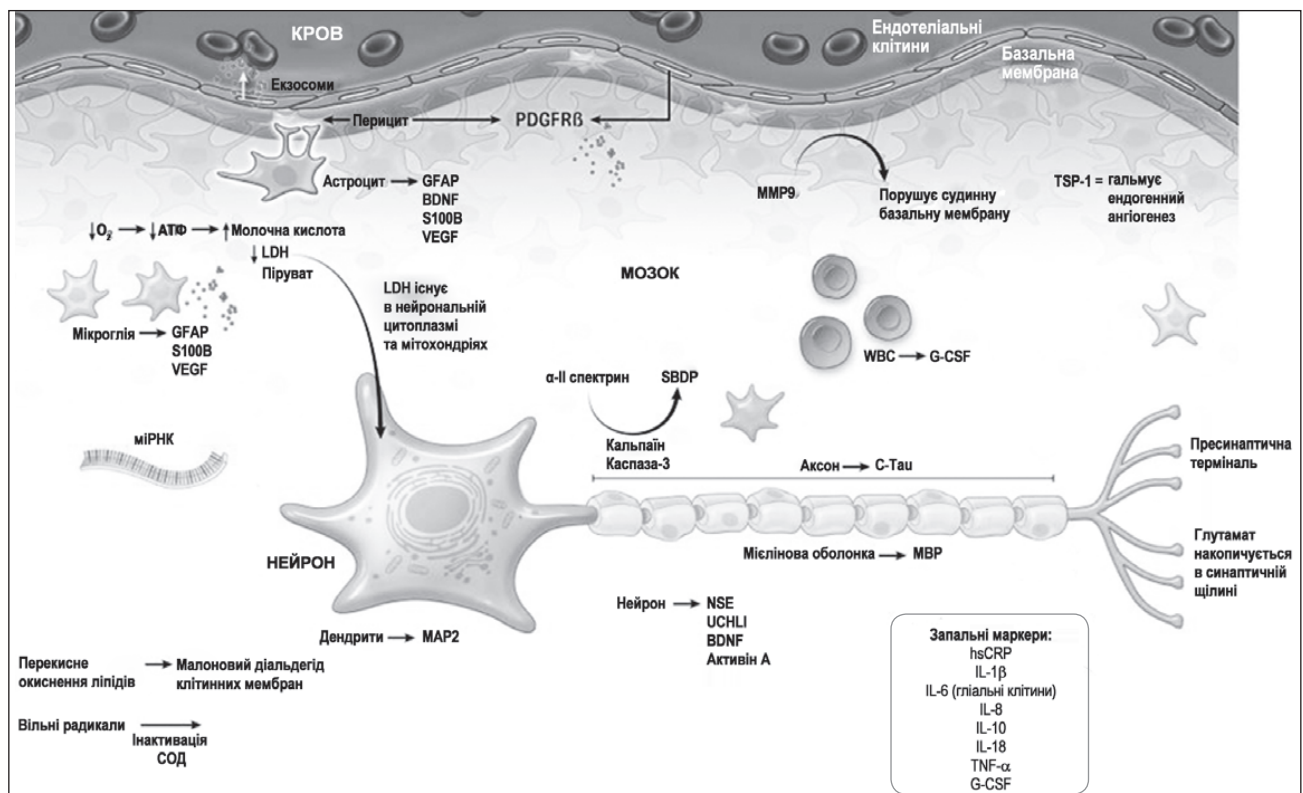


Рисунок 3. Біомаркери, пов'язані з перинатальним гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку (за Guingab-Cagmat та ін., 2013)

Примітки: АТФ — аденозинтрифосфат; BDNF — нейротрофічний фактор мозку; C-Tau — коло-Тау; G-CSF — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; GFAP — гліальний фібрилярний кислий білок; hsCRP — високочутливий С-реактивний білок; IL — інтерлейкін; LDH — лактатдегідрогеназа; MAP — білок, асоційований із мікротрубочками; MBP — основний білок мієліну; microRNA — мікрорибонуклеїнова кислота; MMP — матриксна металопротеїназа; NSE — нейронспецифічна енолаза; PDGFR — рецептор фактора росту тромбоцитів; SBDP — продукти розпаду спектрину; SOD — супероксиддисмутаза; TNF — фактор некрозу пухлини; TSP — тромбоспондин; UCHL-1 — убіквітин-карбокси-кінцева гідролаза 1; VEGF — фактор росту ендотелію судин.

У зрілої нервової тканини гістоімунохімічними методами GFAP виявляється всередині мікрофіламентів протоплазматичних астроцитів сірої речовини й у фіброзних астроцитах білої речовини. Велика кількість антигена міститься також у субependимальних астроцитах у перивентрикулярних ділянках. Крім того, НСБ був виявлений у незначній кількості в епіфізі, нейрогіпофізі й незрілих олігодендроцитів [1, 6, 11, 12].

Виявлення надмірної кількості GFAP у крові вказує на ушкодження астроцитарних клітин [7, 11, 50].

GFAP використовують для діагностики церебрального інсульту. Під час експериментальних досліджень було встановлено, що ушкодження тканини головного мозку призводило до різкого підвищення сироваткової концентрації даного НСБ. А при морфологічному дослідженні — посилення проліферації астроцитів і підвищення синтезу ними GFAP [1, 11, 18].

У неврологічно здорових новонароджених рівень GFAP у пуповинній крові, за даними С. Ennen, підвищується до 0,2 нг/мл. У дітей із перинатальним ушкодженням головного мозку він перевищує 0,2 нг/мл. Також виявлена прогностична роль: медіана рівня GFAP у групі дітей із летальним результатом становить 0,61 нг/мл; у групі дітей, які мають бульбарні розлади при виписці, — $0,26 \pm 0,10$ нг/мл; у дітей, які виживають через соску, — $0,04 \pm 0,06$ нг/мл [25].

В іншому дослідженні встановлено, що середнє значення рівня GFAP у групі новонароджених із гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку статистично значно перевищує середнє значення в групі здорових новонароджених ($0,032 \pm 0,150$) і становить $0,362 \pm 0,150$ нг/мл [9].

Дослідження М. Blennow [16] також підтверджують підвищення рівня GFAP у дітей із перенесеною асфіксією порівняно з контрольною групою, а також кореляцію з тяжкістю ураження мозку.

За даними дослідження А. Stewart та ін., у недоношених новонароджених, які перенесли асфіксію, і незрілих малюків без асфіксії рівень GFAP у лікворі був однаковий (до 0,7 і 0,56 нг/мл відповідно), але після 1-го дня життя рівень у групі недоношених із формуванням перивентрикулярної лейкомаляції був значно вищим (до 1,03 нг/мл) порівняно з контрольною групою (до 0,06 нг/мл) [48].

У низці досліджень було продемонстровано, що постійний моніторинг GFAP може бути використаний як об'єктивний критерій для контролю перебігу постгіпоксичних ушкоджень ЦНС у новонароджених дітей й оцінки ефективності проведеної терапії [7, 11, 12].

При дослідженні рівні GFAP у крові новонароджених дітей із гіпоксично-ішемічними ушкодженнями ЦНС було встановлено, що найбільш інформативним є динамічне дослідження рівнів НСБ у сироватці крові. При пролонгованому спостереженні було виявлено, що концентрація GFAP у крові корелює з тяжкістю ушкодження ЦНС, а тривале збереження високих показників GFAP у сироватці крові свідчить про несприятливий неврологічний прогноз. Протягом першого місяця життя відбувається поступове зниження рівня цього білка

в крові. Водночас у дітей із геморагічними ураженнями вже з перших годин життя рівень білка в крові був значно вищим, ніж у дітей з ішемічними ураженнями головного мозку [1, 11].

Таким чином, автори зауважують, що збільшення значень GFAP у сироватці крові новонароджених слід розглядати як маркер тяжкості церебральної ішемії.

Убіквітин-карбоксил-термінальна гідролаза L1 (UCHL-1) — один із ферментів деубіквітинізуючої системи, що бере участь у регуляції внутрішньоклітинних білків шляхом відщеплення сигнального протеїну убіквітину.

Убіквітин (від англ. *Ubiquitous* — «всюдисущий») — невеликий (8,5 кДа) консервативний білок еукаріот, що бере участь у регуляції процесів внутрішньоклітинної деградації білків, а також у модифікації їх функцій. Він наявний майже у всіх тканинах багатоклітинних еукаріотів, а також у одноклітинних еукаріотичних організмах. Убіквітин був відкритий у 1975 році Г. Голдштейном та ін. [29] й охарактеризований у 70–80-х роках XX століття [51]. У геномі людини є чотири гени, що кодують убіквітин: UBB, UBC, UBA52 і RPS27A [35].

Убіквітинування — це приєднання ферментами убіквітинлігазами одного або декількох мономерів убіквітину. Приєднання убіквітину може мати різний вплив на білки-мішені: впливає на внутрішньоклітинну локалізацію, їх активність, сприяє або перешкоджає білок-білковим взаємодіям [28, 42]. Однак першою відкритою функцією убіквітину стала протеолітична деградація білків, позначених поліубіквітиновими ланцюгами. Убіквітин регулює і такі важливі процеси, як проліферація, розвиток і диференціювання клітин, реакція на стрес і патогени, репарація ДНК.

У 2004 році А. Чехановер, А. Гершко і І. Роуз були відзначені Нобелівською премією з хімії «За відкриття убіквітин-опосередкованої деградації білка».

Убіквітин-С-термінальна гідролаза L1 (UCHL1) — нейронспецифічний білок, необхідний для функції нейронів, інактивується реактивними ліпідами, що утворюються після церебральної ішемії. Проведене дослідження встановило, що циклопентенонові простагландини (молекули жирних кислот), що вивільняються в нервових клітинах після інсульту, зв'язуються з UCHL1 і порушують його роботу. У цьому дослідженні з'ясували, що мозковий білок UCHL1 має основне значення для відновлення нервових клітин, ушкоджених внаслідок інсульту [30].

У роботах L.F. Chalak та ін., М. Douglas-Escobar та ін., A.N. Massaro та ін. було досліджено зміну рівня UCH-L1 у новонароджених. При розвитку ГІУ ЦНС рівень UCH-L1 підвищується в перші 72 години життя порівняно з контрольною групою ($2,1 \pm 1,3$ нг/мл), досягаючи в пацієнтів із летальним наслідком 10,8 нг/мл у перші 6 год життя і 87–170 нг/мл у віці старше 6 год життя. Рівень UCH-L1 корелює з тяжкістю неонатального ушкодження головного мозку, а також має прогностичну цінність неврологічних наслідків (медіана 1,88 нг/мл при нормальному результаті і 2,38 нг/мл — при несприятливому). У динаміці при

тяжкій і середньотяжкій ГІУ ЦНС рівень UCH-L1 знижується (медіана 2,6 нг/мл при народженні і 0,5 нг/мл на 84–96-ту год життя), на відміну від легкого ступеня ГІУ ЦНС, коли така динаміка не відзначається (1,3 нг/мл при народженні і 0,9 нг/мл на 84–96-й год життя) [19, 23, 39].

A.N. Massaro з групою дослідників завершили клінічну роботу з оцінки плазмових рівнів специфічних для головного мозку білків і цитокінів як маркерів ушкодження головного мозку в новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, а також ефекту, отриманого від терапії еритропоетином. Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що в 50 новонароджених із ГІУ ЦНС підвищені вихідні рівні S100B, білка Tau, UCH-L1, IL-1 β , -6, -8, -10, -13, ФНП і ІФН- γ в крові в перші 24 години життя були асоційовані зі збільшенням ступеня тяжкості ушкодження головного мозку, виявленого за допомогою MPT [40].

Основний білок мієліну (ОБМ — myelin basic protein (MBP)) — один із білків мієлінової оболонки ЦНС. Мієлін характеризується високим вмістом протеїнів (25–30 %), що складаються з 342 різних білків. У людини виявлені 3 ізоформи цього білка з молекулярною масою 17,5; 18,5 і 21,5 кДа.

У формуванні та підтримці мієлінового шару бере участь олігодендроглія, на підставі цього ОБМ відносять до гліальних маркерів. При фокальному інфаркті мозку ОБМ може слугувати маркером субкортикального ураження ЦНС. Рівень ОБМ у крові підвищується при внутрішньочерепних крововиливах, ішемічному інсульті, травмах [21].

Застосування MBP як маркера ушкодження мієлінізованих волокон, з яких в основному складається біла речовина головного мозку, відкрило значні перспективи в клінічних та експериментальних сферах [1, 17, 50].

Дозрівання олігодендроглії починається з проліферації спонгіобластів (стовбурових клітин). Вони здатні трансформуватися як в астробласти, диференціювання яких починається дещо раніше, так і в олігодендрогліобласти [50].

Олігодендрогліобласти в результаті останнього мітотичного поділу утворюють «світлі олігодендрогліоцити». Ці клітини отримали свою назву за ступенем забарвлення в препаратах. Вони є незрілими, термін їх життя малий (близько двох тижнів). Надалі вони перетворюються в проміжні (за ступенем забарвлення й електронної щільності) олігодендрогліоцити. І тільки останні дають початок зрілим олігодендрогліоцитам [6, 50].

У ділянках активної мієлінізації відзначають наявність великої кількості світлих олігодендрогліоцитів, тому прийнято вважати, що саме вони відіграють основну роль у процесі мієлінізації, завершуючи його до моменту досягнення стадії проміжної зрілості. На кінцевому етапі формування темних клітин їх тонкі відростки залишаються з'єднаними з мієліновими оболонками, беручи участь у підтримці їх цілісності. Дослідження олігодендрогліобластів, проведені з використанням тимідину, міченого тритієм [50], показали,

що ці клітини (інколи навіть після завершення росту) здатні мітотично ділитися й утворювати світлі клітини, які в подальшому проходять всі стадії дозрівання. І оскільки цей феномен повторюється протягом усього життя, можна припустити, що популяції олігодендрогліоцитів мають здатність до самовідновлення. Проліферація мієлінутворюючих клітин відбувається нерівномірно протягом постнатального розвитку. Близько половини з їх популяції піддається запрограмованому (фізіологічному) апоптозу [6]. Досягаючи місця свого остаточного розташування, олігодендрогліобласти втрачають здатність до проліферації і набувають своїх типових характеристик [6, 13].

Як маркер стану білої речовини в ЦНС можна відзначити низку робіт, пов'язаних із дослідженням МБР при ішемічних та геморагічних ушкодженнях головного мозку, зокрема і в новонароджених дітей [7, 11, 34, 50].

При дослідженні вмісту МБР у сироватці крові новонароджених дітей різного гестаційного віку був виявлений прямий кореляційний зв'язок між ступенем недоношеності, тяжкістю перинатального ушкодження ЦНС і рівнем МБР у сироватці крові [11]. До того ж вміст антигену в сироватці крові здорових доношених дітей становив у середньому $1,8 \pm 1,6$ нг/мл і не змінювався протягом усього періоду спостережень (до 6 місяців життя). У недоношених дітей із перинатальними гіпоксичними ушкодженнями ЦНС відзначено поступове підвищення сироваткових рівнів МБР із максимальними значеннями у віці 3 тижнів життя і подальшим їх зниженням [11].

У зв'язку з цим було виконано низку досліджень щодо вивчення морфологічних і гістохімічних показників при перинатальному ушкодженні ЦНС. Проводили морфометричне й імуногістохімічне зіставлення зразків тканин, отриманих з ушкоджених й інтактних ділянок головного мозку новонароджених із перивентрикулярною лейкомаляцією. Дослідження олігодендрогліоцитів здійснювали з використанням моноклональних антитіл до MBP. Авторами було встановлено вірогідне зменшення порівняно з контролем кількості MBP позитивних олігодендрогліоцитів у пошкоджених ділянках головного мозку, що відповідало гіпомієлінізації [33].

Дослідженню перивентрикулярних ділянок головного мозку при гіпоксично-ішемічних ушкодженнях присвячені роботи S.A. Bask та ін. Дані отримані в результаті імуногістохімічних досліджень із використанням маркерів олігодендрогліоцитів, що перебували на різних стадіях дозрівання. Об'єктом вивчення стали зразки тканин головного мозку плодів від 18 до 41 тижня гестації, які зазнали впливу хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Було з'ясовано, що найбільш чутливою мішенню для зазначеного вище фактора є пізні попередники олігодендрогліоцитів, перевага яких у тканині головного мозку відповідає 23–32 тижням гестації, що корелює з максимальною частотою виникнення ПВЛ у передчасно народжених дітей [14].

Отже, варто зауважити, що гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку в новонародженій дитині, зокрема передчасно народженої, є одним із головних середовищних (негенетичних) чинників формування в цій групі дітей неврологічної патології.

Завдяки досягненням нейронаук у сфері вивчення механізмів гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку були визначені три фази розгортання патологічних подій: первинна (хвилини, години від моменту ушкодження), вторинна (години, дні від моменту ушкодження) і віддалена третинна (дні, тижні від моменту ушкодження). Між двома першими фазами енергетичної недостатності є латентний період, коли, імовірно, можливо запобігти розвитку чи зменшити ступінь ушкодження структур головного мозку. Саме цей відрізок часу є «вікном терапевтичних можливостей».

Детальне вивчення механізмів ушкодження головного мозку в новонароджених, зокрема в передчасно народжених дітей, показало, що в його реалізації беруть участь ексайтотоксичність, окислювальний стрес й асептичне запалення, дії яких призводять до загибелі клітини. Закцентовано увагу на схильності незрілої тканини до апоптозної моделі нейрональної загибелі, а саме до формування проміжних, гібридних типів загинувших нейронів, що може бути пов'язане з мітохондріальною біоенергетичною недостатністю.

Підкреслено, 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 кетонів тіла), а також здатність використовувати лактат і кетонів тіла як енергетичний субстрат.

Проаналізовано особливості функціонування глутаматних рецепторів у незрілому мозку, а саме гіперзбудливість вищезазначених рецепторів, що обумовлена особливістю функціонування NMDA і AMPA іонних каналів, що, з одного боку, робить мозок особливо вразливим при гострому і тяжкому гіпоксично-ішемічному впливі, з іншого — швидке збудження необхідне для високої спонтанної нейрональної активності в умовах помірної енергетичної недостатності.

Процеси асептичного запалення також посилюють і пролонгують ушкодження мозку в новонародженого, які, незважаючи на незрілість імунної системи, активуються в перші години життя.

Незрілий мозок особливо чутливий до вільнорадикального ушкодження при окислювальному стресі через слаборозвинені нейтралізуючі ферментні системи нервової клітини — каталазу і глутатіонпероксидазу та високу доступність заліза, кількість якого в незрілій нейрональній тканині вище щодо зрілої.

Вищезазначені патогенетичні механізми на фоні особливостей функціонування мітохондрій у мозку, що розвивається, призводять до дебюту патологічного апоптозу.

Оцінка маркерів раннього ушкодження клітин нейрональної і гліальної природи, ендотеліальної дисфункції з урахуванням імунологічного статусу дитини в динаміці дає змогу комплексно оцінити характер і тяжкість морфофункціональних порушень на рівні нейроваскулярних сіток головного мозку. Ці дослідження і спостереження дають можливість, з одного боку, виявити клініко-лабораторні критерії сприятливого і несприятливого прогнозу перебігу ГІУ ЦНС, а з іншого — визначити напрямки базисної патогенетичної (нейропротекторної) терапії, що запобігатиме формуванню тяжкої інвалідизуючої патології в дітей.

Список літератури

1. Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС в перинатальном периоде (клинико-экспериментальное исследование): Дис... канд. мед. наук. Москва, 2004. 153 с.
2. Голенченко В.А. Биологические мембраны: Биохимия: Учеб. для вузов. Под ред. Е.С. Северина. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. С. 245-248.
3. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. Москва: Икар, 2006. 332 с.
4. Лисянский Н.И. Иммунная система головного мозга. Киев, 1999. 216 с.
5. Молекулы адгезии. Электронный ресурс. Режим доступа: http://laboratory.rusmedserv.com/files/41_Molekuly_Adgezii.pdf.
6. Николлс Дж.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Дж., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. Пер. с англ. 4-е изд. Москва: Либриком, 2017. 672 с.
7. Рябухин И.А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных: Дис... д-ра мед. наук. Москва, 2004. 297 с.
8. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. Детская иммунология. 2004. № 1. С. 1-14.
9. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. и др. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии. Педиатрия. 2010. Т. 89. № 1. С. 25-31.
10. Технологии изучения и моделирования гематоэнцефалического барьера. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей: в 3 т. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танамян. Т. III. Москва: АТМО, 2015. С. 376.
11. Турина О.И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: Дис... д-ра мед. наук. Москва, 2005. 269 с.
12. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. Москва: Медицина, 2000. 415 с.
13. Armati Patricia, Mathey Emily. The Biology of Oligodendrocytes. Cambridge University Press, 2010. 304. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511782121>.
14. Back S.A., Luo N.L., Borenstein N.S. et al. Late oligodendrocyte coincide with the developmental window of vulnerability for

- human perinatal white matter injury. *J. Neurosci.* 2001 Feb. 21(4). 1302-1312. PMID: 11160401. PMCID: PMC6762224.
15. Bavunoglu I., Genc H., Konukoglu D. et al. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2016 Oct. 10(10). 1045-1052. DOI: 10.3855/jidc.7585. PMID: 27801365.
16. Blennow M., Hagberg H., Rosengren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr. Res.* 1995. 37(3). 260-264. DOI: 10.1203/00006450-199503000-00002. PMID: 7784132.
17. Brouns R., De Vil B., Cras P., De Surgeloose D. et al. Neuro-biochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin. Chem.* 2010 Mar. 56(3). 451-458. DOI: 10.1373/clinchem.2009.134122. PMID: 19959621.
18. Casper K.B., McCarthy K.D. GFAP-positive progenitor cells produce neurons and oligodendrocytes throughout the CNS. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006 Apr. 31(4). 676-684. DOI: 10.1016/j.mcn.2005.12.006. PMID: 16458536.
19. Chalak L.F., Sanchez P.J., Adams-Huet B. et al. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J. Pediatr.* 2014 Mar. 164(3). 468-74. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067. PMID: 24332821. PMCID: PMC4006934.
20. Clinicaltrials.gov [Internet]. Study Record Detail. Developmental Outcomes [cited 2016 Sep 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264808?term=Cord+Blood++HIE&rank=11>.
21. Covert R., Kohn J., Yousefzadeh D., Ben-Armi N., Mitten-dorf R. Thalamostriate Vasculopathy in Neonates in the MAGnet Trial: Association with Placental Funisitis and Intraventricular Hemorrhage. *Pediatr. Res.* 1999. 45. 192. DOI: 10.1203/00006450-199904020-01139.
22. Bonestroo H.J., Heijnen C.J., Groenendaal F., van Bel F., Nijboer C.H. Development of cerebral gray and white matter injury and cerebral inflammation over time after inflammatory perinatal asphyxia. *Developmental Neuroscience.* 2015. 37(1). 78-94. DOI: 10.1159/000368770. PMID: 25634435.
23. Douglas-Escobar M., Yang C., Bennett J. et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2010 Dec. 68(6). 531-536. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181f85a03. PMID: 20736881. PMCID: PMC3851011.
24. Edgar J.D., Gabriel V., Gallimore J.R., McMillan S.A., Grant J. et al. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BCM Pediatr.* 2010 Apr. 10. 22. DOI: 10.1186/1471-2431-10-22. PMID: 20398379. PMCID: PMC2868836.
25. Ennen C.S., Huisman T.A., Savage W.J. et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with whole-body cooling. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011 Sep. 205(3). 251-257. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.06.025. PMID: 21784396. MCID: PMC4011017.
26. Florio P., Abella R., Marinoni E. et al. Biochemical markers of perinatal brain damage. *Front. Biosci (Schol Ed).* 2010 Jan 1(2). 47-72. I:10.2741/s45. PMID: 20036928.
27. Gough P.J., Raines E.W. Emerging roles of ectodomain shedding in the regulation of inflammatory responses. *J. Leukoc. Biol.* 2006. Mar. 79(6). 1105-1116. DOI: 10.1189/jlb.0106038. PMID: 16565325.
28. Glickman M.H., Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol. Rev. Journal.* 2002 Apr. 82(2). 373-428. DOI: 10.1152/physrev.00027.2001. PMID: 11917093.
29. Goldstein G., Scheid M., Hammerling U., Schlesinger D.H., Niall H.D., Boyse E.A. Isolation of a polypeptide that has lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: journal.* 1975 Jan. 72(1). 11-15. DOI: 10.1073/pnas.72.1.11. PMID: 1078892.
30. Hao Liu, Nadya Povysheva, Marie E. Rose et al. Role of UCHL1 in axonal injury and functional recovery after cerebral ischemia. *PNAS.* 2019 March. 116(10). 4643-4650. DOI: 10.1073/pnas.1821282116.
31. Chen C.Y., Sun W.Z., Kang K.H. et al. Hypoxic preconditioning suppresses glial activation and neuroinflammation in neonatal brain insults. *Mediators of Inflammation.* 2015. 2015. 632592. DOI: 10.1155/2015/632592. PMID: 26273140. PMCID: PMC4530271.
32. Huang Z., Song L., Wang C., Chen C., Liu J.-Q. Hypoxia-ischemia upregulates TRAIL and TRAIL receptors in the immature rat brain. *Dev. Neurosci.* 2011. 33(6). 519-30. DOI: 10.1159/000334475.
33. Iida K., Takashima S. et al. Immunohistochemical study of myelination and oligodendrocyte in infants with periventricular leucomalacia. *Pediatr. Neurol.* Nov 1995. 13(4). 296-304. DOI: 10.1016/0887-8994(95)00192-1. PMID: 8771165.
34. Inder T.E., Anderson N.J., Spencer C., Wells S., Volpe J.J. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR Qidings at term. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2003. 24(5). 805-809. PMID: 12748075.
35. Kimura Y., Tanaka K. Regulatory mechanisms involved in the control of ubiquitin homeostasis. *J. Biochem. Journal.* 2010 Jun. 147(6). 793-798. DOI: 10.1093/jb/mvq044. PMID: 20418328.
36. Kjaergaard A.G., Dige A., Krog J., Tønnesen E., Wogensén L. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an in vitro model of endothelial activation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013 Oct. 113(4). 273-279. DOI: 10.1111/bcpt.12091. PMID: 23724832.
37. Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M., Post B. et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics.* 2013 Jan. 132(1). 89-98. DOI: 10.1542/peds.2012-1297. PMID: 23248219.
38. Lv H., Wang Q., Wu S. et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin. Chim. Acta.* 2015 Oct. 23(450). 282-297. DOI: 10.1016/j.cca.2015.08.021. PMID: 26320853.
39. Massaro A.N., Jeromin A., Kadom N., Vezina G. et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013 Mar. 14(3). 310-317. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182720642. PMID: 23392373. PMCID: PMC4420174.
40. Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K. et al. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J. Pediatr.* 2018 Mar. 194. 67-75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060. PMID: 29478510.
41. Moresco L., Bellissima V., Colivicchi M. et al. Markers of brain injury in non-invasive biological fluids. *Minerva Pediatr.* 2010. 62(3). 141-143. PMID: 21090084.

42. Mukhopadhyay D., Riezman H. Proteasome-independent functions of ubiquitin in endocytosis and signaling *Science: journal*. 2007 Jan 12 (315). 5809. 201-205. DOI: 10.1126/science.1127085. PMID: 17218518.
43. Paise F., Sargison R., Makwana N. et al. Changes in the sublingual microcirculation and endothelial adhesion molecules during the course of severe meningococcal disease treated in the paediatric intensive care unit. *Intensive. Care Med*. 2012. 38(5). 863-871. DOI: 10.1007/s00134-012-2476-5. PMID: 22398755.
44. Petruzzello-Pellegrini T.N., Moslemi-Naeni M., Marsden P.A. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Virulence*. 2013 Aug. 4(6). 556-563. DOI: 10.4161/viru.26143. PMID: 23955166. PMCID: PMC5359733.
45. Schmidt E.P., Kuiebler W.M., Lee W.L. et al. Adhesion molecules: master controllers of the circulatory system. *Compr. Physiol*. 2016. 6(2). 945-973. DOI: 10/1002/cphy.c150020.
46. Sergeeva V.A., Aleksandrovich Y.S., Petrenkova N.S. Predictors of hypoxic ischemic encephalopathy in newborns. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2017. 14(4). 16-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22.
47. Silveira R.C., Procanoy R.S. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the cerebrospinal fluid of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr*. 2003. 143(5). 625-629. DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00531-6. PMID: 14615734.
48. Stewart A., Tekes A., Huisman T.A., Jennings J.M. et al. Glial fibrillary acidic protein as a biomarker for periventricular white matter injury. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2013 Jul. 209(1). 27. e. 1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.049. PMID: 23467054. PMCID: PMC3708978.
49. Van Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M. et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics*. 2013 Jan. 131(1). 88-98. PMID: 23248219. DOI: 10.1542/peds.2012-1297. PMID: 23248219.
50. Verkhratsky A., Butt A. *Glial neurobiology: a textbook*. England: John Wiley & Sons, Ltd. 2007. 209 p. DOI: 10.1002/9780470517796.
51. Wilkinson K.D. The discovery of ubiquitin-dependent proteolysis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005 Oct. 102(43). 15280-15282. DOI: 10.1073/pnas.0504842102. PMCID: PMC1266097. PMID: 16230621.
52. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2016. 681317. DOI: 10.1155/2016/6813016. PMID: 27122657. PMCID: PMC4829719.
53. Yoon B.H., Romero R., Park J.S. et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funusitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000 Nov. 183(5). 1124-1129. DOI: 10.1067/mob.2000.109035. PMID: 11084553.
54. Zamir E. Molecular complexity and dynamics of cell-matrix adhesions. *J. Cell. Sci*. 2001 Oct. 114(Pt 20). 3583-3590. PMID: 11707510.

Отримано/Received 17.08.2020

Рецензовано/Revised 01.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

Мартынюк В.Ю.², Швейкина В.Б.¹, Знаменская Т.К.¹, Никулина Л.И.¹¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев, Украина²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Особенности механизмов патогенеза и ранние диагностические критерии гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных детей (часть 2)

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 2)

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

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

КАРБАРУТИН

Капіляростабілізуючий засіб

Розчин для ін'єкцій | 10 ампул по 3 мл

венотонізуючий
проти набряковий
антигеморагічний



покрощує
мікроциркуляцію
та мікросудинну
перфузію

мембрано
стабілізуючий
проти запальний
антиоксидантний

КАРБАРУТИН. Показання. Симптоми венозної недостатності. Підвищена ламкість капілярів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. **Діти.** Препарат не слід застосовувати дітям. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливий розвиток реакцій гіперчутливості. Повідомлялось про локальну та генералізовану еритему при внутрішньочірному та підшкірному застосуванні (мезотерапія). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілач Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРІД МЕДИЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України №1212 від 30.05.2019 р. РП № UA/17461/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Немає
аналогів
в Україні



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

УДК 616.833-031.37/38-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221956>

Тріщинська М.А., Кононов О.Е.

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

Патогенетично обумовлені підходи до діагностики й лікування полінейропатії

Резюме. Дистальний симетричний сенсомоторний синдром досить часто зустрічається в клінічній практиці. Дуже важливо вчасно й найбільш точно встановити причину розвитку полінейропатії. Налічується близько 100 причин ураження периферичної нервової системи. Останнім часом усе більше уваги приділяється інструментальним і лабораторним методам дослідження, тоді як клінічна діагностика, ретельний збір анамнезу, уважний огляд можуть дати понад 70 % діагнозу. Дуже важливо не припиняти пошук можливого етіологічного чинника, навіть коли на перший погляд причина очевидна, але клінічно спостерігаються невідповідності. У процесі пошуку причинних факторів важливо не втрачати час і розпочати лікування якомога раніше. Для цього підходять препарати, спрямовані саме на універсальні чинники патогенезу — вільнорадикальне окислення, запалення, набряк, порушення мікроциркуляції.

Ключові слова: полінейропатія; збір анамнезу; антиоксиданти; порушення мікроциркуляції

Полінейропатія, а саме множинне ураження периферичних нервів, які відповідають за проведення нервових імпульсів від центральної нервової системи до м'язів, шкіри, внутрішніх органів, що проявляється порушенням чутливості, млявими паралічами, трофічними вегетативними розладами переважно в дистальних відділах кінцівок, може бути викликана найрізноманітнішими (немеханічними) патогенними факторами. Точніше, аутоімунними захворюваннями, генетично детермінованими порушеннями, метаболічними розладами, інфекційними чинниками, токсичним впливом і комбінацією цих факторів.

Як правило, полінейропатії можуть прогресувати з різною швидкістю, протягом кількох тижнів, місяців, років, що дозволяє їх диференціювати зі швидко прогресуючою полірадикулопатією Гієна — Барре, яка потребує невідкладної терапії.

Загальна поширеність полінейропатії в популяції становить 2–3 % [18]. Підтверджує актуальність і масштабність проблеми той факт, що відомо понад 100 набутих і спадкових станів, які можуть спричинити полінейропатію [4, 7, 23]. Є дані, що поширеність периферичної нейропатії на прийомі в сі-

мейного лікаря становить 8 % в осіб віком понад 55 років [22]. Наприклад, поширеність периферичної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу — 26,4 % [16].

Клінічна оцінка пацієнтів з підозрою на полінейропатію повинна проводитися дуже ретельно й має включати як мінімум чотири питання: «що?», «коли?», «де?» і «за яких обставин?» Майже завжди ми надаємо надзвичайного значення електродіагностичній характеристиці з відповідною оцінкою нервової провідності й голковою електронейроміографією, забуваючи, що в основі діагнозу лежить клінічна картина [7].

Питання «що?» стосується того, які нервові волокна переважно уражені — сенсорні, рухові, вегетативні — чи має місце комбіноване ураження. Залучення чутливого нерва дозволяє клініцисту виключити нервово-м'язові захворювання, не пов'язані із сенсорною дисфункцією, такі як міопатії, порушення нервово-м'язової трансмісії або захворювання мотонейронів переднього рога (наприклад, бічний аміотрофічний склероз), або зменшити їх вірогідність. За наявності сенсорних уражень характеристика симп-

томів, як позитивних, так і негативних, може бути корисною, оскільки більшість набутих нейропатій супроводжуються позитивними нейропатичними сенсорними симптомами (ПНСС), а більшість успадкованих полінейропатій — ні. ПНСС можуть бути болісними («ураження електричним струмом», «печіння», «пульсуюче») або безболісними («поколювання», «набряк», відчуття «підтягнутих шкарпеток»). Взагалі при ураженні будь-яких волокон — сенсорних, рухових або вегетативних — можуть бути негативні симптоми, такі як парез або зниження чутливості, і позитивні симптоми, такі як фасцикуляції, м'язові судови або біль [8].

Пацієнти з полінейропатією мають певний ступінь ураження рухових нервів — особливо дистальну, що виявляється під час обстеження або за допомогою електродіагностичних тестів, але іноді затьмарюється сенсорними скаргами. Симптоми, що передбачають ураження вегетативних волокон нерва, особливо гастроінтестинального (наприклад, раннє насичення, запор), серцево-судинного (наприклад, ортостатичні симптоми) та зіничного (наприклад, зіниця Аді (Adie pupil)), можуть бути важливими підказками, оскільки кількість захворювань, що викликають клінічно значущі соматичні плюс вегетативні полінейропатії, порівняно мала [4, 7, 38].

Питання «коли?» стосується гостроти розвитку процесу: важливо з'ясувати коли і як швидко розвивалися симптоми [7]. Перебіг у часі є важливим параметром — від гострого (наприклад, синдром Гієна — Барре) до підгострого (наприклад, васкуліт) і від хронічного (наприклад, полінейропатії внаслідок цукрового діабету) до виражено хронічного (наприклад, спадкові нейропатії) [33].

Питання «де?» стосується розподілу ураження, по-перше, відносно всього тіла, а по-друге, переважно вздовж нерва. Важливо визначити, чи залежить нейропатичний процес від довжини (наприклад, дистальний), чи ні. Залежні від довжини полінейропатії є поширеними й часто проявляються симетрично. На відміну від цього пацієнти з полінейропатіями, які не залежать від довжини, можуть скаржитися на проксимальні сенсорні або рухові розлади (тобто ранні симптоми в руках). Дистальні симетричні полінейропатії зазвичай мають метаболічну/токсичну, ідіопатичну або успадковану етіологію, тоді як асиметричні нейропатії часто є імуні- або інфекційно-опосередкованими [6, 7, 11, 18, 23, 38]. Винятком є, наприклад, полінейропатія, пов'язана з моноклональними імуноглобулінами М (IgM), що являє собою повільно прогресуючу дистальну й симетричну сенсорну полінейропатію.

Деякі приклади транзиторних асиметричних (набутих) полінейропатій — полірадикулопатії (наприклад, нейробореліоз (хвороба Лайма), полірадикулонейропатії (наприклад, синдром Гієна — Барре (GBS), хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (CIDP)), радикулогангліопатії (наприклад, паранеопластична підгостра сенсорна нейропатія, сенсорна гангліопатія, пов'язана із синдромом Шгарена

(Sjogren)), плексопатії (часто імуніопосередковані) і множинні мононейропатії (часто спричинені васкулітом) [7].

Питання «які обставини?» стосується унікальної клінічної ситуації в кожного пацієнта. Ця характеристика симптомів надається з урахуванням анамнезу хвороби, застосування лікування зараз і в минулому, соціальної історії, сімейного анамнезу й огляду інших органів і систем. Знання факторів ризику полінейропатії і симптомів та ознак цих факторів ризику необхідні, щоб скористатися цією інформацією вчасно. При побудові клінічної характеристики пацієнта клініцист повинен спочатку розглянути найпоширеніші причини полінейропатії (наприклад, цукровий діабет, алкогольна інтоксикація, спадкові захворювання) та наполегливо шукати будь-які клінічні підказки, що можуть свідчити про етіологію захворювання [7]. Мабуть, найважливіше при оцінці стану пацієнта — це виявлення спадкових полінейропатій, особливо з огляду на те, наскільки вони поширені. Як мінімум клініцист повинен запитати конкретно про кожного родича першого ступеня близькості. Наприклад, «чи були в когось із рідних, брата або сестри проблеми зі стопами, подібні до ваших?». Пацієнтів також слід запитувати про це під час подальших візитів, оскільки вони часто отримують важливу сімейну медичну інформацію лише після встановлення власного діагнозу. Члени сім'ї мають бути обстежені, якщо це можливо. Під час цього часто виявляються підказки, яких інакше ніколи б не було.

Отримання точної інформації щодо прийому алкоголю також є дуже важливим. Слід вивчити анамнез вживання ліків, що є важливим фактором ризику й становить унікальну історію пацієнта [7]. Слід нагадати, що є низка препаратів, які можуть викликати полінейропатію, а саме протиінфекційні препарати (ізоніазид, метронідазол, нітрофуран, дезоксицитидин та інші аналоги нуклеозидів), препарати хіміотерапії й протиракові препарати (дисплатин, сурамін, талідомід, вінкрестин, бортезоміб), антиревматоїдні препарати й імуносупресанти (колхіцин, хлороквін), кардіоваскулярні препарати (аміодарон, гідралазин, пропafenон), психіатричні й седативні (дисульфірам), піридоксин (вітамін B₆), фенітоїн. Цукровий діабет, захворювання нирок, неправильне харчування, ВІЛ і парапротеїнемія — це деякі з розладів, що є важливими факторами ризику. Токсична полінейропатія, спричинена ліками, є поширеним явищем у пацієнтів, які проходили хіміо- або анти-ВІЛ-терапію [7, 11, 20].

Вік є ще одним важливим фактором: молоді пацієнти набагато частіше мають полінейропатію на генетичній основі, пацієнти літнього віку набагато частіше страждають від ідіопатичної полінейропатії, а пацієнти середнього віку частіше мають набуті полінейропатії [7].

Слід враховувати, що решта характеристик захворювання мають відповідати клінічним ознакам етіологічного фактора, а також треба не забувати про інші можливі причини, перш ніж поставити діагноз. Наприклад, супутня патологія у вигляді цукрового діабету в

пацієнта з полінейропатією не обов'язково є причинним фактором [15].

Обстеження також повинні підтверджувати загальне враження про етіологічний чинник. Наприклад, у 38-річного чоловіка із цукровим діабетом, який скаржився на сенсорні симптоми в руках і ногах, було виявлено не лише втрату чутливості, але й патологічно живі рефлекси. Результати обстеження дали підставу для діагнозу: велика грижа диска й шийна мієлопатія [7].

Наступним етапом характеристики полінейропатії є електродіагностичне обстеження (ЕДО). ЕДО може підтвердити або спростувати клінічне враження з точки зору «що?» і «де?» і меншою мірою — «коли?». Є два основні типи електродіагностичних досліджень: дослідження нервової провідності й електроміографія (ЕМГ). Дослідження нервової провідності дозволяють оцінити форму, амплітуду, затримку й швидкість провідності електричного сигналу в нерві. Аксональний блок призводить до менших амплітуд, а демієлінізація спричиняє тривалу латентність і повільну швидкість провідності. ЕМГ може виявити активне аксональне ушкодження, про що свідчить наявність спонтанної активності м'язових волокон у спокої внаслідок відсутності нейрорегуляції (денервація). Блок рухової функції також оцінюється за потенціалом дії на довільне скорочення м'язів. При нейропатичних станах реєструються зміни реіннервації. Електродіагностичні дослідження можуть допомогти визначити, наслідком чого є нейропатія — пошкодження аксонів (аксональна нейропатія), мієліну (дем'єлінізуюча нейропатія) або обох (змішана). Наприклад, GBS і CIDP — це дві відносно поширені дем'єлінізуючі імуніопосередковані полі(радикуло)нейропатії. Хвороба Шарко — Марі — Тута (Charcot-Marie-Tooth (CMT)) 1, найпоширеніша група спадкових сенсомоторних полінейропатій, є переважно дем'єлінізуючою, тоді як підтип хвороби CMT2 — переважно аксональний [7]. Особливо корисними є дослідження нервової провідності, оскільки в пацієнтів із CMT1 спостерігається рівномірне уповільнення швидкості рухової провідності, майже завжди < 35 м/с у верхніх кінцівках і < 28 м/с у нижніх кінцівках [7]. Дані дослідження про нормальну нервову провідність і фізіологічні результати голкової ЕМГ суттєво знижують імовірність периферичної нейропатії, тоді як аномальні дані про нервову провідність підтверджують діагноз.

Потенційним обмеженням електродіагностичних досліджень є те, що вони здатні протестувати лише великі мієлінові нервові волокна. Це обмежує їх чутливість щодо виявлення нейропатій дрібних нервових волокон (тобто тих, що мають такі прояви, як біль, порушення сприйняття температури й порушені вегетативні функції). У цих випадках спеціалізований тест, спрямований на оцінку вегетативних функцій, та інші неелектродіагностичні тести (наприклад, епідермальна біопсія шкіри) можуть допомагати встановити діагноз. Рекомендується проводити дослідження функції вегетативної нервової системи в пацієнтів з полінейропатією і вегетативною дисфункцією. Біопсія нерва

загальноприйнята для пацієнтів, у яких підозрюється амілоїдна нейропатія або васкулітна нейропатія, а також для деяких атипичних форм хронічної запальної дем'єлінізуючої полірадикулонеуропатії. Суральний і поверхневий малогомілкові нерви є кращими для біопсії. Біопсія шкіри (епідермальна біопсія) є перевірною методикою визначення внутрішньоепідермальної щільності нервових волокон і може бути розглянута для діагностики дистальної симетричної полінейропатії, особливо сенсорної полінейропатії дрібних волокон, у пацієнтів з печінням, онімінням і болям [12, 18, 38].

Етіологія залишається незрозумілою приблизно в 30 % пацієнтів з полінейропатією. Значну частину цих випадків становлять криптогенні сенсорні полінейропатії з добрим прогнозом [27]. У разі підозри на нейропатію дрібних волокон, яку неможливо виявити за допомогою електрофізіологічних методів обстеження, слід віддавати перевагу кількісному сенсорному тестуванню (QST) і/або біопсії шкіри [8, 34].

Основною метою діагностики полінейропатії є оперативне й надійне визначення необхідності швидкого втручання (синдром Гієна — Барре, васкуліт), а також етіології, що піддається лікуванню (запальна, ендокринологічна, токсична, нутритивна, пов'язана з пухлиною) [33]. Не слід забувати про базисні лабораторні дослідження. Оцінка стану пацієнта з периферичною нейропатією починається з простих аналізів крові, що включають загальний аналіз крові, комплексний метаболічний профіль, вимірювання швидкості осідання еритроцитів і рівня глюкози в крові, рівня вітаміну B_{12} і тиреотропного гормону [38]. Додаткові тести, якщо є клінічні показання, можуть включати паранеопластичну панель для оцінки прихованих злоякісних новоутворень; антимієлінові асоційовані глікопротеїнові антитіла для діагностики сенсомоторних нейропатій; антигангліозидні антитіла; кріоглобуліни; аналіз ліквору для діагностики хронічної запальної дем'єлінізуючої нейропатії; антисульфатидні антитіла для оцінки ризику аутоімунної полінейропатії; генетичне тестування при підозрі на спадкову периферичну нейропатію [16]. Аналіз ліквору може бути корисним для діагностики синдрому Гієна — Барре та хронічної запальної дем'єлінізуючої нейропатії; рівень білка в цереброспінальній рідині може бути підвищений у пацієнтів із цими станами [10, 16, 39].

Принципи лікування

Лікування периферичної нейропатії має дві мети: контроль основного захворювання й лікування симптомів. Перше зазвичай досягається шляхом усунення ушкоджуючих факторів, таких як токсини або медикаменти, вплив харчової недостатності або лікування основного захворювання (наприклад, кортикостероїдна терапія, імуніопосередкована нейропатія, плазмаферез тощо) [20]. Ці кроки важливі для зупинки прогресування нейропатії, і вони можуть зменшити інтенсивність симптомів. Гострі запальні нейропатії вимагають більш термінового й агресивного лікування за допомогою

внутрішньовенного введення імуноглобуліну [17] або плазмаферезу [28]. Крім того, необхідно регулярно проводити оцінку функції дихання й моніторинг гемодинаміки. Механічна вентиляція легень повинна розглядатися в пацієнтів, у яких життєва ємність легень становить понад 20 мл на 1 кг або знижена більше ніж на 30 % від базового рівня, або якщо максимальний тиск на вдиху менше за 30 см вод.ст.

Важливо допомогти пацієнтам контролювати неприємні симптоми периферичної нейропатії, такі як сильне оніміння й біль, а також полегшити нестабільність, спричинену слабкістю [24]. Приблизно 50 % усіх полінейропатій супроводжуються болем [1, 9, 37]. Нейропатичний біль спричинений спонтанною активністю й сенсibilізацією пошкоджених аксонів, опосередкованою надмірно активними натрієвими каналами, а також впливом медіаторів запалення й факторів росту. Через постійний приплив ноцицептивної інформації до спинного й головного мозку там може виникнути явище центральної сенсibilізації на додаток до відмови тонічного й фазового ендogenousного гальмування болю [5]. Оскільки механізми нейропатичного болю принципово відрізняються від механізмів ноцицептивного болю, необхідні спеціальні підходи до лікування [14]. Фармакологічне лікування нейропатичного болю було узагальнено в метааналізі, що включений до рекомендацій [14]. Габапентин, прегабалін, дулоксетин і трициклічні антидепресанти є препаратами першої лінії, унаслідок чого слід звертати увагу на різні показання й профіль побічних ефектів [25, 26, 29, 31, 40]. Місцеві методи лікування, такі як лідокаїнові або капсаїцинові пластирі, можуть бути корисними при чітко визначених зонах болю [8, 32, 33, 36]. Інші допоміжні заходи, такі як догляд за ногами, зниження ваги й підбір взуття, також можуть бути корисними [18]. Наркотики можуть застосовуватися в лікуванні хронічного нейропатичного болю у вибраних пацієнтів [30]. Спочатку кандидатів слід оцінити на предмет ризику зловживання наркотичними речовинами та звикання, а потім треба обговорити декілька режимів, що не пов'язані з наркотиками. Перед початком тривалої опіоїдної терапії слід також розглянути другу думку щодо діагностики й ведення пацієнта [16].

При призначенні фізіотерапії при нейропатіях слід керуватися симптомами й функціональним дефіцитом. Лікувальна гімнастика включає вправи, що покращують стійкість під час стояння та ходи, а також тренують рівновагу, координацію і пропріоцепцію. У випадку парезу метою терапії є збільшення м'язової сили й функцій, а також підтримка або відновлення м'язового балансу з метою запобігання деформаціям і контрактурам. Також можуть застосовуватися методи фізичної і бальнеологічної терапії. Якщо функція кисті порушена, показана ерготерапія, доповнена там, де це необхідно, застосуванням відповідних допоміжних пристроїв. Спортивна активність у контексті збережених функцій є бажаною. Оскільки в багатьох пацієнтів проксимальні групи м'язів майже не вражаються протягом тривалого часу, їх можна тренувати. Доведено, що тренування

на велоергометрі й опорі тричі на тиждень позитивно впливають на фізичну форму і м'язову силу при CIDP [8, 21, 33].

Останнім часом у рекомендаціях, що стосуються діагностики й лікування найбільш поширених захворювань, усе більше уваги приділяється інструментальним методам діагностики, а не клінічним, симптоматичному лікуванню без урахування патогенетичних механізмів розвитку хвороби. У світі вже почали говорити про це й повертатися до перевірених часом методів діагностики й лікування з урахуванням новітніх відомостей про патогенез хвороби. Привертає увагу розгалужена мережа кровоносних судин — капілярів, артерій і венул, які не можуть не бути залученими до патологічного процесу при полінейропатіях зі спільними рисами патогенезу при різних етіологічних чинниках. Отже, вплив на мікроциркуляцію в нервах є ще однією патогенетичною ланкою оптимізації терапії в пацієнтів з нейропатіями. Порушення мікроциркуляції можуть бути зумовлені як безпосереднім впливом на судинний ендотелій патологічних чинників (наприклад, при цукровому діабеті, ішемічному, травматичному ураженні), так і вторинним (запалення, аутоімунні процеси тощо). У будь-якому випадку виникає набряк тканин унаслідок виходу рідкої частини крові за межі судини на фоні підвищення її проникності, а також клітин — на фоні порушення внутрішньоклітинного гомеостазу. У результаті розвитку запалення розширюються судини, ще більше підвищується проникність капілярів з виходом рідини й розчинених у ній речовин у міжклітинний простір. Енотеліоцити під впливом медіаторів запалення починають виділяти прокоагулянтні фактори, що сприяють тромбоутворенню як в артеріальних, так і у венозних судинах. Набряк, що збільшується, впливає безпосередньо на капіляри, стискання яких призводить до додаткової гіпоксії та ішемії, що активує і підсилює вільнорадикальне окислення — універсальний механізм ушкодження тканин в умовах гіпоксії.

Одним з препаратів з найбільш патогенетично обґрунтованою дією в даному випадку є Карбарутин — капіляростабілізуючий засіб з венотонізуючою, протинабряковою, протизапальною, антиоксидантною дією. Препарат Карбарутин містить троксерутин (150 мг) і карбазохром (1,5 мг) — механізм дії комбінованого препарату полягає в активації синтезу гіалуронової кислоти, запобігає окисленню гіалуронової та аскорбінової кислот, у той же час має локальний судинозвужуючий вплив на дрібні судини, що важливо для запобігання гіперемії і надмірному набряку в умовах локального асептичного запалення; запобігає ушкодженню базальної мембрани енотеліоцитів і зменшує вивільнення гістаміну — сильного вазодилататора. Слід зазначити, що ефективність препарату заснована на підборі адекватних доз кожного з компонентів і відповідних ефектів його складових. Так, троксерутин — флавоноїд (напівсинтетичне похідне рутину, γ -бензопірон) — зменшує агрегацію еритроцитів, зменшує в'язкість крові, стимулює фібриноліз,

має антиоксидантні властивості (за рахунок підвищення рівня супероксиддисмутази), протизапальну дію (пригнічує експресію NF-κB, циклооксигенази-2) [3, 13, 35]. Отже, шляхом зменшення запалення в судинній стінці й підвищення щільності контактів між ендотеліоцитами зменшується проникність судинної стінки, а саме діapedез формених елементів крові й фільтрація плазми. Карбазохром разом із троксерутином збільшують тонус судинної стінки на рівні артеріол і мікроциркуляторного русла з одночасним розслабленням прекапілярного сфінктера, що сприяє зменшенню застою крові та гіперемії і набряку [2, 3].

Слід звернути увагу на те, що одним з універсальних механізмів ушкодження тканин при полінейропатії є вільнорадикальне окислення. Вплив на цей чинник патогенезу дає змогу говорити про патогенетичний підхід до лікування під час терапії етіологічного чинника, наскільки це можливо. Саме з цієї точки зору доцільно включати в комплекс лікування полінейропатій різного генезу антиоксидант з антигіпоксичними властивостями — Елфунат (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат). Препарат Елфунат має виражені антиоксидантні й мембранопротекторні властивості завдяки янтарній кислоті й антигіпоксичну дію за рахунок оптимізації біохімічних процесів у циклі Кребса за допомогою 3-оксипіридину (сукцинату). Синергічна дія компонентів препарату дозволяє підвищувати резистентність тканин до дефіциту кисню й знижує ризик розвитку постішемічних ушкоджень [41].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011. 34. 2220-4.
2. Akizuki S. A new method of hemostasis for cementless total knee arthroplasty. *Bull. Hosp. Jt Dis.* 1997. 56. 222-224.
3. Auteri A. Pharmacodynamics of troxerutin in patients with chronic venous insufficiency: correlation with plasma drug levels. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1990. 10. 235-241.
4. Barohn R.J. Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin. Neurol.* 1998. 18. 7-18.
5. Birklein F., Baron R., Gaul C. et al. Schmerz — ein vernachlässigtes neurologisches Thema. *Nervenarzt*. 2016. 87. 609-15.
6. Bromberg M.B., Smith A.G. Toward an efficient method to evaluate peripheral neuropathies. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2002. 3. 172-182.
7. Burns T.M., Mauermann M.L. The Evaluation of Polyneuropathies. *Neurology Clinical Practice*. 2011. 76 (Suppl. 2). S6-S13. DOI 10.1212/WNL.0b013e31820c3622.
8. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schorser B. Polyneuropathies Etiology, Diagnosis, and Treatment Options. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018. 115. 83-90.
9. Collins M.P., Hadden R.D. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat. Rev. Neurol.* 2017. 13. 302-16.
10. Dyck P.J., Lais A.C., Ohta M., Bastron J.A., Okazaki H., Groover R.V. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 1975. 50(11). 621-637.
11. England J.D., Asbury A.K. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004. 363. 2151-2161.
12. England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009. 72. 177-184.
13. Fan S. Troxerutin protects the mouse kidney from d-galactose-caused injury through anti-inflammation and anti-oxidation. *Int. Immunopharmacol.* 2009 Jan. 9(1). 91-6.
14. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015. 14. 162-73.
15. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77. 354-358.
16. Azhary H., Farooq M.U., Bhanushali M., Majid A., Kasab M.Y. Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management. *American Family Physician*. April 1, 2010. Vol. 81. № 7. S. 887-892.
17. Hughes R.A., Raphaël J.C., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. (2). CD002063.
18. Hughes R.A. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002. 324(7335). 466-469.
19. Lewis R.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol. Clin.* 2007. 25(1). 71-87.
20. Lewis R.A. Toxic and deficiency neuropathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2003. 9. 160-181.
21. Markvardsen L.H., Overgaard K., Heje K. et al. Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018. 57. 70-6.
22. Martyn C.N., Hughes R.A. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1997. 62(4). 310-318.
23. Mauermann M.L., Burns T.M. The evaluation of chronic axonal polyneuropathies. *Semin. Neurol.* 2007. 28. 133-151.
24. McCarberg B.H., Billington R. Consequences of neuropathic pain: quality-of-life issues and associated costs. *Am. J. Manag. Care*. 2006. 12 (9 suppl.). S263-S268.
25. McQuay H., Carroll D., Jadad A.R., Wiffen P., Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*. 1995. 311 (7012). 1047-1052.
26. Ollat H., Cesaro P. Pharmacology of neuropathic pain. *Clin. Neuropharmacol.* 1995. 18(5). 391-404.
27. Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Cryptogenic sensory polyneuropathy. *Neurol. Clin.* 2013. 31. 463-76.
28. Raphaël J.C., Chevret S., Hughes R.A., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. (2). CD001798.
29. Rull J.A., Quibrera R., González-Millán H., Lozano Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia*. 1969. 5(4). 215-218.

30. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*. 1999. 83(3). 389-400.
31. Sindrup S.H., Jensen T.S. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology*. 2000. 55(7). 915-920.
32. Sommer C., Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J. Pain Symptom. Manage*. 2017. 53. 614-29.
33. Sommer C., Geber C., Young P., Forst R., Birklein F., Schoser B. Polyneuropathies — etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2018. 115. 83-90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.083.
34. Sommer C., Üçeyler N. Small-Fiber-Neuropathien. *Klin. Neurophysiol*. 2017. 48. 63-72.
35. Stoltz J. Hemorrhology in clinical practice. Applications in an *in vitro* study of troxerutin. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet*. 1991. 86. 200-205.
36. Treede R.D., Wagner T., Kern K.U. et al. Mechanism- and experiencebased strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8 % cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Curr. Med. Res. Opin*. 2013. 29. 527-38.
37. Üçeyler N., Rogauch J.P., Toyka K.V., Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007. 69. 42-9.
38. Willison H.J., Winer J.B. Clinical evaluation and investigation of neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003. 74 (suppl. II). ii3-ii8.
39. Winer J.B. Guillain-Barré syndrome. *BMJ*. 2008. 337. a671.
40. Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999. 353(9168). 1959-1964.
41. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10. № 4. С. 448-456.

Отримано/Received 30.11.2020

Рецензовано/Revised 10.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 14.12.2020 ■

Трещинская М.А., Кононов О.Э.

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

Патогенетически обусловленные подходы к диагностике и лечению полинейропатии

Резюме. Дистальный симметричный сенсомоторный синдром довольно часто встречается в клинической практике. Очень важно вовремя и наиболее точно установить причину развития полинейропатии. Насчитывается около 100 причин поражения периферической нервной системы. В последнее время все больше внимания уделяется инструментальным и лабораторным методам исследования, тогда как клиническая диагностика, тщательный сбор анамнеза, внимательный осмотр могут дать более 70 % диагноза. Очень важно не прекра-

щать поиск возможного этиологического фактора, даже когда на первый взгляд причина очевидна, но клинически наблюдаются несоответствия. В процессе поиска причинных факторов важно не терять время и начать лечение как можно раньше. Для этого подходят препараты, направленные именно на универсальные факторы патогенеза — свободнорадикальное окисление, воспаление, отек, нарушение микроциркуляции.

Ключевые слова: полинейропатия; сбор анамнеза; антиоксиданты; нарушение микроциркуляции

M.A. Trishchynska, O.E. Kononov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Pathogenetically determined approaches to the diagnosis and treatment of polyneuropathy

Abstract. Distal symmetrical sensorimotor syndrome is quite common in clinical practice. It is very important to establish the cause of polyneuropathy in time and most accurately. There are about 100 causes of damage to the peripheral nervous system. Recently, increasing attention is paid to instrumental and laboratory research methods, while clinical diagnosis, careful history taking, careful examination can give more than 70 % of the diagnosis. It is very important not to stop searching for a possible etiological factor,

even when at first glance the cause is obvious, but clinically there are discrepancies. In the process of finding the causative factors, it is important not to waste time and start treatment as early as possible. For this purpose, drugs can be used that are aimed at universal factors of pathogenesis — free radical oxidation, inflammation, edema, microcirculation disorders.

Keywords: polyneuropathy; history taking; antioxidants; microcirculatory disorders

УДК 616.831-005.98

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221957>

Кобеляцький Ю.Ю., Бобрик І.С., Нетлюх А.М., Ілащук І.І., Івахненко Д.С.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Комунальне підприємство «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна

Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», м. Львів, Україна

Обласне комунальне некомерційне підприємство «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», м. Чернівці, Україна

Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради, м. Запоріжжя, Україна

Результати багатоцентрового ретроспективного контролюваного клінічного дослідження ефективності й безпеки L-лізину есцинату® в лікуванні набряків головного мозку травматичного й післяопераційного генезу

Резюме. У сучасних рекомендаціях контроль внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) визнано важливою передумовою якісного відновлення мозкових функцій після тяжкої черепно-мозкової травми (ЧМТ). Серед відносно нових підходів до управління ВЧТ при тяжкій ЧМТ розглядається комплексний препарат L-лізину есцинату®. Він дає ендотеліотропний, венотонічний, протизапальний, антиагрегантний та інші ефекти, що дозволяють розглядати його як засіб запобігання набряку головного мозку після ЧМТ і його зменшення. Для оцінки ефективності й наслідків застосування L-лізину есцинату® було проведено багатоцентрове ретроспективне дослідження, що включило 988 пацієнтів з ізольованою або поєднаною ЧМТ тяжкого або середнього ступеня віком від 18 до 65 років. Медіана індексу тяжкості травми становила 17 балів, тобто більшість пацієнтів мали серйозну травму. Пацієнтів було рандомізовано у дві групи, одна з яких (n = 335) отримувала тільки стандартну терапію, тоді як інша (n = 653) — додатково L-лізину есцинату®. L-лізину есцинату® призначали в першу добу госпіталізації (медіана — 2,75 години) і курсом від 2 до 8 діб (медіана — 7 діб). Летальність у відділенні інтенсивної терапії (первинна кінцева точка) становила 10,3 і 24,2 % в основній і контрольній групі відповідно (різниця 13,9 %; 95% довірчий інтервал (ДІ): 8,93–19,21 %; $p < 0,001$). Методом логістичної регресії було встановлено, що прийом L-лізину есцинату® був найбільш вагомим фактором з тих, що вплинули на виживання пацієнтів ($p < 0,001$). Його застосування збільшило шанси на виживання пацієнта з ЧМТ у відділенні інтенсивної терапії в 3,3 рази (співвідношення шансів (СШ) = 3,311; 95% ДІ: 2,108–5,200). Подібні результати були отримані щодо 30-денної госпітальної летальності. Частота відновлення ясної свідомості протягом перебування в стаціонарі становила 87,0 % у групі L-лізину есцинату® і 66,0 % у контрольній групі з вірогідною різницею між ними ($p < 0,001$). Прийом L-лізину есцинату® збільшив шанси на відновлення ясної свідомості пацієнта з ЧМТ у 3,8 рази (СШ = 3,823; 95% ДІ: 2,535–5,765). Результати дослідження дозволяють рекомендувати включення L-лізину есцинату® до стандартної терапії пацієнтів з ізольованою або поєднаною ЧМТ тяжкого або середнього ступеня.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма; набряк головного мозку; внутрішньочерепний тиск; внутрішньочерепна гіпертензія; L-лізину есцинату®

Вступ

В останніх рекомендаціях, що стосуються лікування тяжкої черепно-мозкової травми (ЧМТ) [1–9], дуже важливим компонентом терапії є керування внутрішньочерепним тиском (ВЧТ) як важлива передумова якісного відновлення мозкових функцій. Наявність можливості проведення інвазивного моніторингу ВЧТ значно спрощує клінічну ситуацію щодо його контролю, але більшість лікувальних закладів України на сьогодні такої можливості не мають. Тому частина досліджень нині проводиться за відсутності такого виду моніторингу.

У рандомізованому контрольованому дослідженні, присвяченому лікуванню внутрішньочерепного тиску (BEST TRIP), поданий єдиний проспективно досліджений клінічний протокол для управління черепно-мозковою травмою без моніторингу внутрішньочерепного тиску (ICP) [10]. Серед 167 молодих пацієнтів (медіана віку — 29 років) із середнім показником бала за шкалою коми Глазго (ШКГ) 4, але з анізокорією або аномальною реакцією зіниць, у 40 % цей протокол дав результати, які несуттєво відрізнялися від результатів рандомізованих досліджень протоколу, що базується на моніторингу ВЧТ (сприятливий 6-місячний розширений показник результатів Глазго — 39 %; смертність — 41 %). Зазвичай для лікування внутрішньочерепної гіпертензії використовують гіпертонічний сольовий розчин у низьких/помірних дозах (72 %) і маніт (57 %), гіпервентиляцію (регульований парціальний тиск вуглекислого газу 30–35 мм рт.ст.) (73 %) і вазопресорні агенти для підтримки мозкової перфузії (62 %). Незвичним було використання високих доз гіперосмолярних розчинів або барбітуратів. Частота несприятливих подій була низькою і порівнянною з групою BEST TRIP. Незважаючи на те, що цей протокол повинен давати подібні прийнятні результати за обставин, порівнянних з випробуваннями, такі впливи, як довший догоспітальний час і транспортування хворих неспеціалізованим персоналом, плюс модель відділення інтенсивної терапії (ВІТ) із застосуванням агресивної інтенсивної терапії невеликими групами інтенсivistів, які спеціалізуються на лікуванні нейротравм, що відрізняється від більшості високоресурсних моделей, підтримують обережність щодо очікування однакових результатів у різних умовах. Нарешті, підхід до титрування ВЧТ у цьому протоколі при підозрі на внутрішньочерепну гіпертензію (проти кризового управління для контрольованого ВЧТ) вимагає подальшого дослідження.

Серед відносно нових підходів до управління ВЧТ при тяжкій ЧМТ є застосування комплексного препарату L-лізину есцинату®. Експериментально й клінічно доведені такі його ефекти: ендотеліотропна й венотонічна дія, покращання венозного й лімфовідтоку, протизапальна й помірна протибольова дія, нормалізація мікроциркуляції та антиагрегантна дія.

Важливим є те, що дія препарату реалізується на рівні ендотелію капілярів (блокує активацію мембранних фосфоліпідів, нормалізує вміст АТФ в ендотеліоцитах, перешкоджає активації ендотеліоцитів і

вивільненню арахідонової кислоти), судинної стінки (нормалізує тонус судини, захищає глікозаміноглікани судинної стінки, покращує еластичність і резистентність капілярів, пригнічує перекисне окислення ліпідів), у просвіті судини (пригнічує адгезію нейтрофілів, перешкоджає агрегації тромбоцитів, нормалізує реологію крові).

Отже, такі ефекти L-лізину есцинату® дозволяють розглядати його застосування як запобіжний захід для зменшення набряку головного мозку (ГМ) при якомога більш ранньому його застосуванні в комплексній інтенсивній терапії хворих на черепно-мозкову травму. Він може розглядатись як засіб запобігання розвитку мозкового набряку з наступним кращим контролем внутрішньочерепного тиску. Для оцінки ефективності й наслідків застосування L-лізину есцинату® було проведено багатоцентрове ретроспективне дослідження в клініках різних регіонів України.

Матеріали та методи

В аналіз ефективності й безпеки включено 988 пацієнтів з урахуванням усіх критеріїв включення й невключення. Пропущені дані оброблялися або не оброблялися залежно від умов.

У дослідженні проаналізовано дані 811 (82,1 %) чоловіків і 177 (17,9 %) жінок.

В аналіз включені пацієнти віком від 18 до 65 років відповідно до критеріїв включення в дослідження (медіана — 40 років). Пацієнти, включені в дослідження, мали масу від 48 до 120 кг (медіана — 78 кг). Індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів був у межах від 16,46 до 40,4 кг/м² (медіана ІМТ — 25,11 кг/м²).

Стан свідомості за ШКГ — від 4 до 10 балів, що відповідало критеріям включення в дослідження (медіана — 8 балів). Час від моменту отримання травми до надходження до ВІТ становив від 0,417 до 24 годин (медіана — 3,25 години).

При включенні пацієнта в дослідження оцінювали наявність і тяжкість ушкоджень за шкалою AIS (Abbreviated Injury Scale). Медичні карти пацієнтів з позачерепними ушкодженнями, потенційно несумісними з життям (5–6 балів за шкалою AIS), не включали в дослідження. На підставі суми балів за AIS щодо трьох найбільш уражених ділянок тіла розраховано індекс тяжкості травми ISS (Injury Severity Score).

У більшості хворих травма голови поєднувалася з ураженнями шкіри та іншими (неуточненими) травмами легкої і помірної тяжкості. У деяких хворих ЧМТ поєднувалася з життєзагрожуючими (4 бали) ушкодженнями органів ший, грудної клітки й живота. Медіана ISS становила 17 балів, тобто більшість пацієнтів мали серйозну травму (> 16 балів, усереднений ризик летального наслідку > 10 %), причому наявність ЧМТ і порушень свідомості (≤ 8 балів за ШКГ) є незалежним фактором ризику летальності.

Одним з критеріїв невключення, згідно з протоколом дослідження, була тривалість госпіталізації, яка мала становити не менше від 2 діб. Для оцінки даного часу було взято момент смерті для померлих пацієнтів і

момент виписки для тих пацієнтів, які вижили. Оскільки час виписки не реєструвався, для розрахунків було взято 12:00 дня виписки — загальноприйнятий час виписки/переведення пацієнтів.

Тривалість госпіталізації для пацієнтів, включених в аналіз, становила від 1,82 до 104,48 доби (медіана — 20,68 доби).

653 (66,1 %) пацієнтам додатково до базової терапії було призначено L-лізину есцинату®, а 335 (33,9 %) пацієнтам його не призначали. Відношення кількості пацієнтів у групах становило 1,96, що відповідає припущенням, покладеним в основу розрахунку розміру вибірки (не більше ніж 2,5). Для пацієнтів, яким призначали L-лізину есцинату®, час від моменту госпіталізації до початку його прийому становив не більше ніж 20,83 години (медіана — 2,75 години). L-лізину есцинату® призначався курсом від 2 до 8 діб (медіана — 7 діб).

Групи за статтю ($p = 0,727$), віком ($p = 0,054$), масою тіла ($p = 0,465$), зростом ($p = 0,683$) та ІМТ ($p = 0,131$) статистично істотно не відрізнялися.

Статистична неоднорідність була встановлена за такими параметрами: оцінками за ШКГ ($p = 0,002$) (середнє в групі базової терапії — 7,84, СВ (стандартне відхилення) — 1,7; у групі L-лізину есцинату® — 8,24, СВ — 1,42) і часом до моменту надходження до ВІТ ($p < 0,001$) (середнє в групі базової терапії — 7,07, СВ — 6,61; у групі L-лізину есцинату® — 4,79, СВ — 4,91).

Групи були однорідними за оцінками ушкоджень за AIS таких ділянок тіла, як голова ($p = 0,794$), груди ($p = 0,786$), живіт ($p = 0,422$) і кінцівки зі скелетом таза ($p = 0,412$). Групи мають статистично істотні відмінності за оцінками ушкоджень за AIS таких ділянок тіла: обличчя ($p = 0,031$), шия ($p = 0,022$), шкіра та інші ушкодження ($p < 0,001$).

Також групи були статистично істотно відмінними за оцінками за шкалою ISS ($p < 0,001$) (середнє в групі базової терапії — 19,45, СВ — 6,31 (Me — 17); у групі L-лізину есцинату® — 19,56, СВ — 4,76 (Me — 18)).

Загальний стан хворого оцінювався в балах за такою вербальною аналоговою шкалою: 1 — відносно задовільний; 2 — середньої тяжкості; 3 — тяжкий; 4 — у край тяжкий; 5 — термінальний. За даним показником групи були також неоднорідними ($p < 0,001$) (середнє арифметичне значення в групі базової терапії — 3,26, СВ — 0,57; у групі L-лізину есцинату® — 3,11, СВ — 0,37), що вимагало коригування за допомогою відповідних статистичних методів (включення в аналіз як коваріати) при порівнянні груп за змінними ефективності.

На початку лікування для встановлення правильного діагнозу пацієнтам мали робити комп'ютерну/магнітно-резонансну томографію (КТ/МРТ). Однак через певні обставини КТ/МРТ була виконана не всім пацієнтам, включеним в аналіз. Крім того, деякі показники КТ/МРТ, а саме сумарний об'єм гематом або забоїв головного мозку, були задокументовані належним чином не в усіх пацієнтів. Тому висновки, що ґрунтуються на цих неповних даних, слід сприймати з обережністю. Підсумовуючи вищенаведене, потрібно зазначити, що наведені нижче результати аналізу є неповними, мо-

жуть містити зміщення й мають лише довідковий характер для оцінки можливих тенденцій.

При проведенні КТ/МРТ оцінювали такі параметри:

- наявність гематом, їх тип, об'єм і/або розмір;
- наявність забоїв головного мозку, їх об'єм і розміри;
- наявність крововиливів у шлуночки головного мозку;
- величина поперечної дислокації (зміщення серединних структур);
- наявність і величина компресії базальних цистерн (БЦ).

Серед пацієнтів, у яких доступні дані КТ/МРТ при госпіталізації, гематоми виявлені в 62,4 % пацієнтів групи базової терапії і 42,3 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$). Серед пацієнтів, у яких на КТ/МРТ були виявлені гематоми, розподіл за типом гематом був таким:

- епідуральні гематоми виявлені в 30,4 % у базовій групі та 42,3 % у групі L-лізину есцинату® ($p < 0,001$);
- субдуральні гематоми були виявлені в 69,1 % пацієнтів групи базової терапії і 57,3 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$);
- внутрішньомозкові гематоми були виявлені в 10,3 % пацієнтів групи базової терапії і 5,5 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$).

Серед пацієнтів, для яких доступні дані КТ/МРТ при госпіталізації:

- забій головного мозку виявлено в 76,4 % пацієнтів групи базової терапії і 90,3 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$);
- крововиливи в шлуночки головного мозку було виявлено в 6,7 % пацієнтів групи базової терапії і 3,1 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$);
- наявність поперечної дислокації (зміщення серединних структур) головного мозку виявлено в 52,5 % пацієнтів групи базової терапії і 32,3 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$);
- наявність компресії базальних цистерн виявлено в 33,8 % пацієнтів групи базової терапії і 26,2 % пацієнтів групи L-лізину есцинату® ($p < 0,001$).

Також відмінності між групами були статистично значущими за об'ємом внутрішньочерепних гематом ($p < 0,001$) та об'ємом вогнищ забою головного мозку ($p < 0,001$) (табл. 1). Однак у зв'язку з великою кількістю пацієнтів, для яких дані були відсутні, ці висновки можуть бути зміщеними.

Групи відрізнялися ($p < 0,001$) за частотою проведення хірургічних втручань. Хірургічні втручання проводились у 70,7 % хворих з базовою терапією і 51,3 % хворих, яким додатково було призначено L-лізину есцинату®.

Наявність статистично істотних відмінностей між групами за певними змінними вимагало коригування при порівнянні груп за змінними ефективності.

Аналіз даних проведено за допомогою стандартних засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 23.0.

Під час аналізу застосовані методи описової статистики (для кількісних змінних обчислені показники — n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних — частота й частка у відсотках), графічні методи, методи інтервального оцінювання (виконана побудова довірчих інтервалів (ДІ) для середніх арифметичних, медіан або часток залежно від характеру даних). Нормальність розподілу даних перевірялася за допомогою критерію Шапіро — Уїлка при рівні значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними застосовувався критерій χ^2 -квадрат Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу [11]. У разі, якщо у вихідному стані групи статистично значимо відрізнялись за параметрами, що могли вплинути на оцінку ефективності лікування (тяжкість стану, час до надання фармакотерапевтичної допомоги тощо), для порівняння груп за категоріальними змінними застосовувалась логістична регресія, у якій як коваріати в рівняння регресії вводились відповідні параметри, що могли впливати на змінну ефективності. Структура моделі логістичної регресії формувалась з використанням методу Forward Wald (покрокове введення предикторів у рівняння регресії з використанням статистики Вальда). При застосуванні логістичної регресії оцінку відмінностей між групами (групою базової терапії і групою L-лізину есцинату®) робили за значимістю й величиною співвідношення шансів (СШ), апроксимацією якого є експонента коефіцієнта рівняння регресії, а також наводились довірчі інтервали для СШ. Для порівняння підгруп за кількісними змінними ефективності в разі вихідної неоднорідності груп використовувався коваріаційний аналіз (ANCOVA) з відповідними коваріатами. Нормальність залишків ANCOVA перевірялася за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. У разі, якщо залишки були розподілені ненормально, виконувався ANCOVA у рангах [13]. Для порівняння груп за змінними ефек-

тивності, що за своїм характером є «часом до настання події» і були цензурованими праворуч, використовувались методи аналізу виживаності — будувались криві виживаності за методом Каплана — Меєра, оцінювались медіани виживаності в групах і використовувалась логранговий критерій. У разі невиконання передумов застосування логрангового критерію і/або вихідної неоднорідності груп застосовувалась регресія Кокса. Висновки щодо переважаючої ефективності терапії в групі L-лізину есцинату® порівняно з групою базової терапії робилися за величиною й значимістю коефіцієнтів рівняння Кокса. Експонента відповідного коефіцієнта рівняння регресії Кокса трактувалась як оцінка відносного ризику, і для неї будувались 95% довірчі інтервали.

Результати та обговорення

Головною змінною в оцінці ефективності призначення препарату була летальність у ВІТ у пацієнтів, яким призначено L-лізину есцинат®, порівняно з пацієнтами, яким цей препарат не було призначено. Результати, подані без коригування за допомогою коваріат, наведені в табл. 2 і на рис. 1.

На основі даних, наведених у табл. 2, летальність у базовій групі становила 24,2 %, а в групі L-лізину есцинату® — 10,3 %. Різниця часток у групах («не приймали» — «приймали») становила 13,9 % (95% ДІ: 8,93—19,21 %) ($p < 0,001$).

Однак у зв'язку з тим, що групи, які порівнюються, на момент включення відрізнялися за ШКГ, за часом від моменту травми до надходження у ВІТ, за шкалою AIS і, відповідно, шкалою ISS, для врахування цих відмінностей було застосовано логістичну регресію. Оскільки оцінки ISS розраховуються з використанням оцінок AIS (береться сума квадратів трьох найбільших оцінок AIS за шістьма ділянками тіла), то в модель не були включені оцінки AIS, а були включені лише оцінки ISS.

Таблиця 1. Результати порівняльного аналізу за об'ємами внутрішньочерепних гематом і вогнищ забою мозку

Параметр	Група	n	M	Me	СВ	Мін.	Макс.	p*
Об'єм гематом, мл	Не призначено L-лізину есцинат®	199	18,38	9	26,17	0	148	< 0,001
	Призначено L-лізину есцинат®	267	30,98	23	28,91	0	123	
Об'єм забою ГМ, мл	Не призначено L-лізину есцинат®	252	16,00	12	19,34	0	94	< 0,001
	Призначено L-лізину есцинат®	581	22,45	20	15,68	0	92	

Примітка: * — p -значення для порівняння даних у групах, обчислене за допомогою критерію Манна — Уїтні, тому що дані в групах розподілені не нормально.

Таблиця 2. Летальність пацієнтів у ВІТ

Статус хворого	Не призначено L-лізину есцинат®		Призначено L-лізину есцинат®		p -значення
	n	%	n	%	
Помер	81	24,2	67	10,3	< 0,001
Вижив	254	75,8	586	89,7	
Усього	335	100,0	653	100,0	

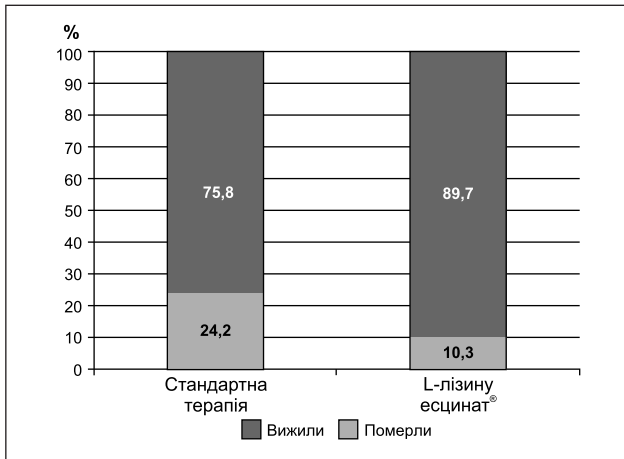


Рисунок 1. Графічна інтерпретація порівняльного аналізу груп за головною змінною ефективності

Для відбору предикторів (незалежних змінних) у модель було використано метод Forward Wald, який здійснює поступово їх відбір і включення до рівняння регресії з використанням статистики Вальда. Коефіцієнти отриманої моделі на третьому й останньому кроці її формування наведено в табл. 3.

У підсумку було виявлено, що на результат лікування пацієнта (вижив або помер) у даному дослідженні не впливає час від моменту отримання травми до надходження у ВІТ. У той же час на результат впливають інші предиктори: прийом L-лізину есцинату® ($p < 0,001$), оцінки стану свідомості за ШКГ ($p < 0,001$) та оцінки тяжкості уражень за ISS ($p < 0,001$). На підставі отриманих результатів логістичної регресії можна констатувати, що найбільшою мірою на результат лікування пацієнта (вижив чи помер) впливає прийом L-лізину есцинату®. Його застосування збільшує шанси на ви-

живання пацієнта з ЧМТ у 3,3 раза (СШ = 3,311; 95% ДІ: 2,108–5,200). При цьому слід звернути увагу: незважаючи на те, що оцінки за ШКГ на момент надходження у ВІТ статистично відрізнялися, в обох групах вони були на рівні коми I, медіана в обох групах становила 8 (середнє в групі базової терапії становило 7,84, СВ (стандартне відхилення) — 1,7; у групі L-лізину есцинату® — 8,24, СВ — 1,42). За шкалою ISS ситуація аналогічна: середнє в групі базової терапії становило 19,45, СВ — 6,31 (Ме — 17), у групі L-лізину есцинату® — 19,56, СВ — 4,76 (Ме — 18), показники в обох групах знаходяться в діапазоні оцінки тяжкості політравми як стабільної. Це дозволяє рекомендувати включення до стандартної терапії L-лізину есцинату® для лікування пацієнтів з ізольованою або поєднаною ЧМТ тяжкого або середнього ступеня тяжкості.

Для оцінки ефективності застосування L-лізину есцинату® при лікуванні хворих з ЧМТ за тривалістю госпіталізації пацієнтів у ВІТ аналіз було проведено окремо для тих пацієнтів, які померли у ВІТ, і окремо для усіх інших. Для хворих, які не були переведені з відділення інтенсивної терапії, дані в групах практично не відрізнялися. Результати аналізу тривалості перебування пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (РІТ) для тих, хто був переведений з цього відділення, методами описової статистики наведено в табл. 4 і на рис. 2.

Згідно з табл. 4, медіани тривалості перебування у РІТ для пацієнтів, які були переведені з нього, статистично істотно відрізняються ($p < 0,001$) на користь тих пацієнтів, які приймали L-лізину есцинат®, що підтверджує його ефективність.

Одним з параметрів, що свідчить про ефективність терапії, є відновлення ясної свідомості — збільшення оцінки за шкалою коми Глазго до 15 балів. Для цього аналізуються дві змінні:

Таблиця 3. Коефіцієнти моделі логістичної регресії

Предиктор	В	S.E.	Wald	df	p-значення	Exp(B)	95% ДІ для EXP(B)	
							НГ	ВГ
L_лізин (1)*	1,197	0,230	27,029	1	< 0,001	3,311	2,108	5,200
ШКГО**	0,449	0,068	43,358	1	< 0,001	1,567	1,371	1,791
ISS	-0,214	0,023	89,110	1	< 0,001	0,807	0,772	0,844
Constant	2,204	0,751	8,603	1	0,003	9,060		

Примітки: * — згідно з кодуванням категорій даного предиктора цей термін відповідає категорії «приймав L-лізину есцинат®»; ** — оцінка стану свідомості хворого за ШКГ на момент надходження до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Таблиця 4. Результати аналізу тривалості перебування у РІТ для тих, хто був переведений з нього

Параметр	Група	n	M	Me	СВ	Мін.	Макс.	p*
Тривалість перебування у РІТ, доба	Не призначено L-лізину есцинат®	254	10,00	8,89	8,75	0,125	53,58	< 0,001
	Призначено L-лізину есцинат®	587	7,90	6,67	6,77	0,125	46,83	

Примітка: * — одержано за допомогою ANCOVA з наступним контрастним аналізом.

— день відновлення ясної свідомості, тобто час, за який у пацієнта відновилося ясна свідомість;

— відновлення ясної свідомості протягом перебування в стаціонарі (відновилося/не відновилося).

Результати аналізу ефективності за відновленням ясної свідомості протягом періоду перебування в стаціонарі без коригування з використанням коваріат наведено в табл. 5 і на рис. 3.

На підставі даних, наведених у табл. 5, можна зробити висновок, що частка відновлення ясної свідомості протягом перебування в стаціонарі в групі пацієнтів, які приймали L-лізину есцинату®, становила 87,0 % (у контролі — 66,0 %) ($p < 0,001$). Різниця часток у групах («приймали» — «не приймали») становила 21 % (95% ДІ: 61,54–26,75 %).

Встановлено, що на відновлення ясної свідомості пацієнта в стаціонарі в даному дослідженні впливає час від моменту отримання травми до моменту надходження у ВІТ ($p = 0,003$), прийом L-лізину есцинату® ($p < 0,001$), оцінки стану свідомості за ШКГ ($p < 0,001$) та оцінки тяжкості уражень за ISS ($p < 0,001$).

Згідно з отриманими результатами логістичної регресії (табл. 6), найбільшою мірою на відновлення ясної свідомості пацієнтів протягом перебування в стаціонарі впливає прийом L-лізину есцинату®. **Його прийом збільшує шанси на відновлення ясної свідомості пацієнта з ЧМТ у 3,8 раза (СШ = 3,823; 95% ДІ: 2,535–5,765).**

Для оцінки часу настання відновлення ясної свідомості з моменту надходження до ВІТ було взято 12:00 відповідної дати. Для тих пацієнтів, для яких ця подія не настала (цензуровані дані або ті, які вибули), було взято дату виписки або дату смерті. Результати аналізу часу настання цієї події методами описової статистики (методом Каплана — Меєра) наведено в табл. 7.

Криві виживаності наведено на рис. 4.

Для оцінки відмінностей між кривими виживаності було застосовано логранговий критерій (табл. 8).

Медіана виживаності, або, у даному випадку, медіана настання події «відновлення ясної свідомості», для пацієнтів, які не приймали L-лізину есцинату®, становить 10,84 (95% ДІ: 9,84–11,85) доби, а для пацієнтів, які приймали, — 3,99 (95% ДІ: 3,65–4,33) доби. Згідно з результатами логрангового критерію, відмінності між кривими виживаності є високозначимими ($p < 0,001$).

Встановлено (табл. 9), що на час до відновлення ясної свідомості впливає час від моменту отримання травми до моменту надходження у ВІТ ($p < 0,001$), прийом L-лізину есцинату® ($p < 0,001$), оцінка свідомості за ШКГ ($p < 0,001$) і тяжкості уражень за ISS ($p < 0,001$). Оскільки Exp(B) у табл. 9 фактично є оцінкою відносного ризику (ВР), то можна констатувати, що найбільшою мірою на час до відновлення ясної свідомості впливає прийом L-лізину есцинату®. **Його застосування підвищує ймовірність відновлення ясної свідомості в пацієнта з ЧМТ у 2,46 раза (ВР = 2,463; 95% ДІ: 2,10–2,89).**



Рисунок 2. Тривалість госпіталізації в РІТ хворих, які були переведені з нього

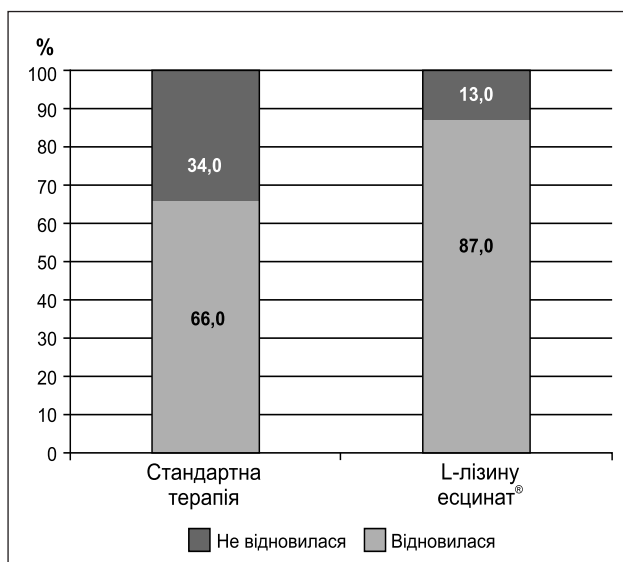


Рисунок 3. Графічна інтерпретація порівняльного аналізу груп за відновленням ясної свідомості протягом перебування в стаціонарі лікувально-профілактичної установи

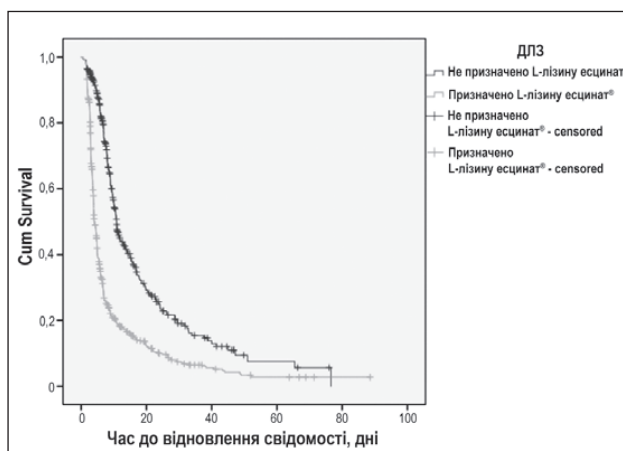


Рисунок 4. Криві, побудовані за методом Каплана — Меєра, для оцінки події «відновлення ясної свідомості»

Таблиця 5. Результати аналізу ефективності в групах за відновленням ясної свідомості протягом періоду перебування в стаціонарі

Відновлення ясної свідомості	Не призначено L-лізину есцинат®		Призначено L-лізину есцинат®		P
	n	%	n	%	
Відновилася	221	66,0	568	87,0	< 0,001
Не відновилася	114	34,0	85	13,0	
Усього	335	100,0	653	100,0	–

Таблиця 6. Коефіцієнти моделі логістичної регресії

Предиктор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% ДІ EXP(B)	
							Lower	Upper
L_лізин (1)*	1,341	0,210	40,951	1	< 0,001	3,823	2,535	5,765
ШКГО	–0,591	0,065	84,009	1	< 0,001	0,554	0,488	0,628
Час_PIT	0,050	0,016	9,121	1	0,003	1,051	1,018	1,086
ISS	0,177	0,021	73,622	1	< 0,001	1,194	1,147	1,243
Constant	–1,337	0,722	3,429	1	0,064	0,263		

Примітка: * — згідно з кодуванням категорій даного предиктора цей термін відповідає категорії «приймав L-лізину есцинат®».

Таблиця 7. Результати аналізу методом описової статистики

Призначення L-лізину есцинату®	Середнє арифметичне				Медіана			
	Оцінка	Стд. пом.	95% ДІ		Оцінка	Стд. пом.	95% ДІ	
			НГ	ВГ			НГ	ВГ
Не призначено L-лізину есцинат®	19,284	1,404	16,53	22,04	10,840	0,513	9,836	11,845
Призначено L-лізину есцинат®	9,995	0,772	8,48	11,51	3,993	0,173	3,654	4,332
Усього	13,108	0,730	11,68	14,539	5,965	0,271	5,43	6,497

Примітка: оцінка обмежена найбільшим часом виживання (часом до настання події), якщо він є цензурованим.

Таблиця 8. Результати застосування логрангового критерію

Статистичний критерій	Chi-Square	df	p-значення
Log Rank (Mantel-Cox)	120,948	1	< 0,001

Таблиця 9. Коефіцієнти моделі Кокса

Предиктор	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% ДІ для EXP(B)	
							Lower	Upper
L_лізин (1)*	0,902	0,081	122,670	1	< 0,001	2,463	2,100	2,890
ШКГО	0,321	0,027	138,087	1	< 0,001	1,378	1,306	1,454
ISS	–0,051	0,008	41,415	1	< 0,001	0,951	0,936	0,965
Час_PIT	–0,036	0,007	28,191	1	< 0,001	0,965	0,952	0,978

Примітка: * — згідно з кодуванням категорій цього предиктора цей термін відповідає категорії «приймав L-лізину есцинат®».

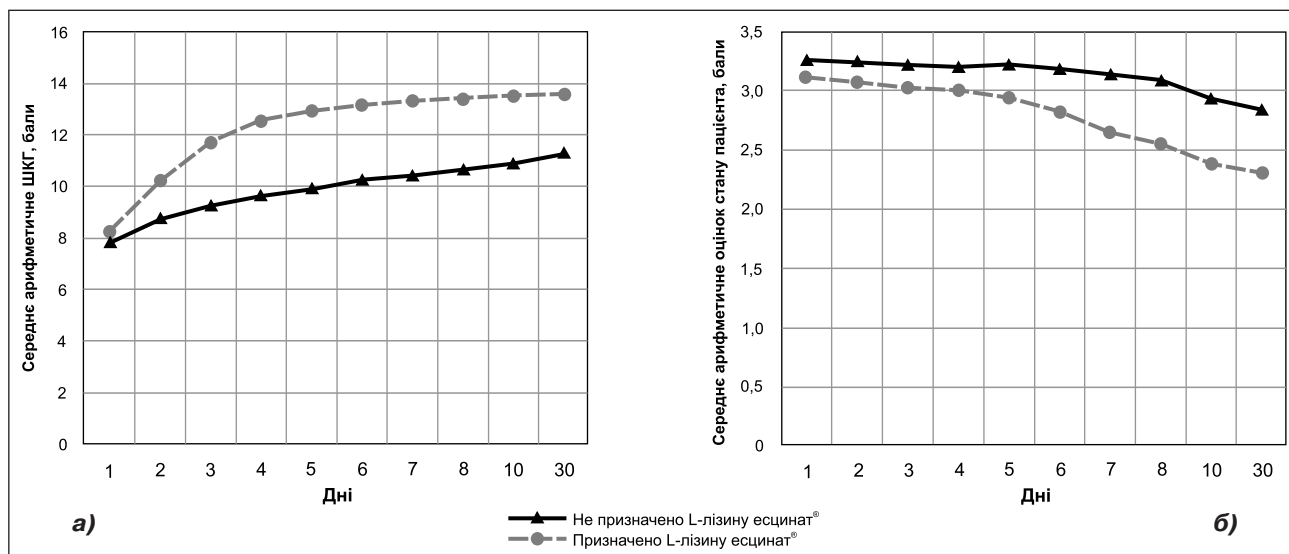


Рисунок 5. Динаміка середніх арифметичних ШКГ (а) та оцінок стану пацієнтів (б) у групах спостереження

Досить показовою була динаміка оцінок пацієнтів за шкалою коми Глазго. Стан пацієнта за ШКГ оцінювався при надходженні до ВІТ, на 2–8, 10 і 30-й дні, при переводі з ВІТ і на момент виписки. Оскільки дані ШКГ є неповними для періоду з 2-го по 30-й день через те, що деякі пацієнти були виписані, а деякі померли, неповні дані були замінені з використанням підходу переносу даних останнього візиту на наступний (Last-Observation Carried-Forward (LOCF) з урахування стану пацієнта. Для пацієнтів, які померли, неповні дані були замінені на значення «3», а для інших — на останні відомі значення.

Спостерігалися статистично значущі відмінності за динамікою оцінок ШКГ та оцінок тяжкості стану хворих у групах (рис. 5), що свідчить про ефективність застосування на додаток до стандартної терапії L-лізину есцинату®.

При аналізі ефективності за динамікою даних КТ/МРТ було встановлено, що якщо при госпіталізації 98 % пацієнтів робили КТ/МРТ, то контрольне КТ/МРТ було зроблено лише в 79,6 % пацієнтів. Тому при аналізі динаміки можливе значне зміщення результатів, що в кінцевому рахунку може призвести до неправильних висновків. У зв'язку з цим отримані результати можна вважати довідковими.

При проведенні КТ/МРТ оцінювалися такі параметри:

- наявність гематом і їх типи (епідуральна, субдуральна, внутрішньомозкова) та сукупний об'єм або розмір;
- наявність вогнищ забоїв головного мозку та їх сукупний об'єм або розмір;
- величина зміщення поперечної дислокації;
- наявність компресії базальних цистерн.

Вторинні змінні ефективності, що мають бути сформовані для оцінки динаміки:

- динаміка об'єму внутрішньочерепних гематом;

- динаміка об'єму вогнищ забоїв головного мозку;
- динаміка величини зміщення поперечної дислокації;
- динаміка ступеня компресії базальних цистерн.

Аналіз динаміки наявності внутрішньочерепних гематом було зроблено лише для тих пацієнтів, яким було проведено КТ/МРТ як при госпіталізації, так і контрольне. Частка усунутих (ліквідованих повністю) гематом була статистично істотно більшою в групі базової терапії ($p < 0,001$). Це, можливо, пов'язано з тим, що при госпіталізації частка пацієнтів з гематомами була більшою в групі базової терапії, а також гематоми видалялися в деяких пацієнтів шляхом оперативного втручання незалежно від прийому L-лізину есцинату®. Тому визначити причину ліквідації гематом не завжди було можливо.

Динаміку наявності забоїв головного мозку було визначено лише для тих пацієнтів, яким було проведено

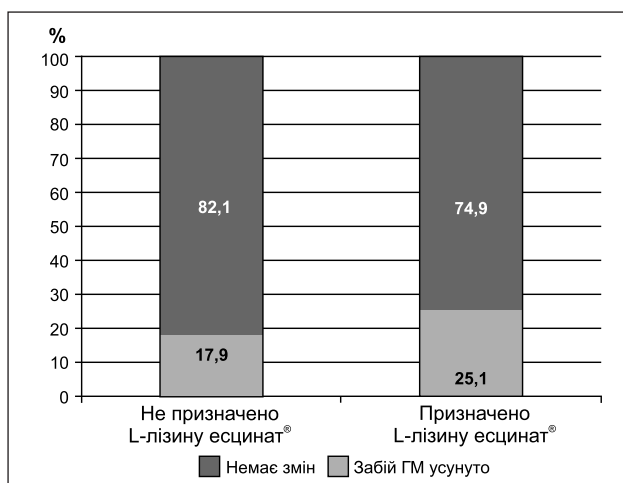


Рисунок 6. Графічна інтерпретація динаміки зникнення забоїв ІМ

КТ/МРТ як при госпіталізації, так і контрольне, вона подана на рис. 6.

З огляду на виявлені статистично істотні відмінності ($p < 0,001$) між групами за наявністю вогнищ забою ГМ на момент госпіталізації (у групі L-лізину есцинату® їх було істотно більше) частка усунутих (ліквідованих повністю) вогнищ забоїв ГМ була істотно більшою в групі L-лізину есцинату® ($p = 0,023$). Це формально свідчить на користь переважаючої ефективності в групі L-лізину есцинату®. Однак з огляду на те, що контрольна КТ/МРТ була зроблена лише в 79,6 % пацієнтів, ці висновки мають бути обережними.

Були виявлені відмінності між групами за наявністю зміщення серединних структур як на момент госпіталізації (у групі базової терапії дислокацію було виявлено в 53,7 % хворих, у групі L-лізину есцинату® — 32,6 %, $p < 0,001$), так і на момент контролю (у групі базової терапії — 29 % хворих, у групі L-лізину есцинату® — 11,4 %, $p < 0,001$). Якщо в групі L-лізину есцинату® частка пацієнтів з поперечною дислокацією серединних структур головного мозку була істотно меншою, то частка усунутих (ліквідованих повністю) випадків дислокації (зміщення серединних структур) у групах не відрізнялась.

Серед важливих показників підвищеного ВЧТ унаслідок набряку ГМ за даними КТ і МРТ є наявність компресії базальних цистерн мозку. Аналізували тільки

пацієнтів, яким було проведене повторне КТ/МРТ-дослідження. Для оцінки зникнення компресії базальних цистерн було створено спеціальну змінну «ліквідація компресії БЦ» з категоріями «компресія БЦ ліквідовано» і «без змін». Результати аналізу динаміки наявності дислокації (зміщення) серединних структур наведено в табл. 10.

У групі L-лізину есцинату® частка пацієнтів з компресією базальних цистерн була істотно меншою, що опосередковано свідчило про протинабрякову ефективність досліджуваного препарату. Частка усунутих (ліквідованих повністю) випадків компресії базальних цистерн у групі L-лізину есцинату® статистично не відрізнялася від групи базової терапії.

Ефективність терапії була оцінена за даними 3-, 10-, 30-добової і загальної госпітальної летальності. Згідно з отриманими результатами логістичної регресії встановлено, що на 3-добову госпітальну летальність впливають лише вихідні (на час надходження до відділення реанімації та інтенсивної терапії) оцінки за ШКГ та ISS. Дані між групами не відрізнялися.

Для оцінки ефективності за 10-добовою госпітальною летальністю було сформовано відповідну змінну. Результати порівняльного аналізу в групах за змінною «10-добова госпітальна летальність» без коригування на неоднорідність груп за оцінками деяких змінних у вихідному стані (коваріат), які впливають на ефективність, наведено в табл. 11 і на рис. 7.

Таблиця 10. Результати аналізу динаміки наявності компресії базальних цистерн

Змінна	Категорія	Не призначено L-лізину есцинату®		Призначено L-лізину есцинату®		p-значення
		n	%	n	%	
Наявність компресії БЦ при госпіталізації	Немає компресії БЦ	169	65,8	390	74,3	0,015
	Є компресія БЦ	88	34,2	135	25,7	
	Усього	257	100,0	525	100,0	—
Наявність компресії БЦ при контролі	Немає компресії БЦ	219	84,6	510	96,6	< 0,001
	Є компресія БЦ	40	15,4	18	3,4	
	Усього	259	100,0	528	100,0	—
Ліквідація компресії БЦ	Компресію БЦ ліквідовано	59	23,0	124	23,6	0,858
	Без змін	198	77,0	401	76,4	
	Усього	257	100,0	525	100,0	—

Примітка: * — обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Таблиця 11. Результати аналізу ефективності в групах за змінною «10-добова госпітальна летальність» без коригування з використанням важливих коваріат

10-добова летальність	Не призначено L-лізину есцинату®		Призначено L-лізину есцинату®		p
	n	%	n	%	
Померли	58	17,3	45	6,9	< 0,001
Вижили	277	82,7	608	93,1	
Усього	335	100,0	653	100,0	—

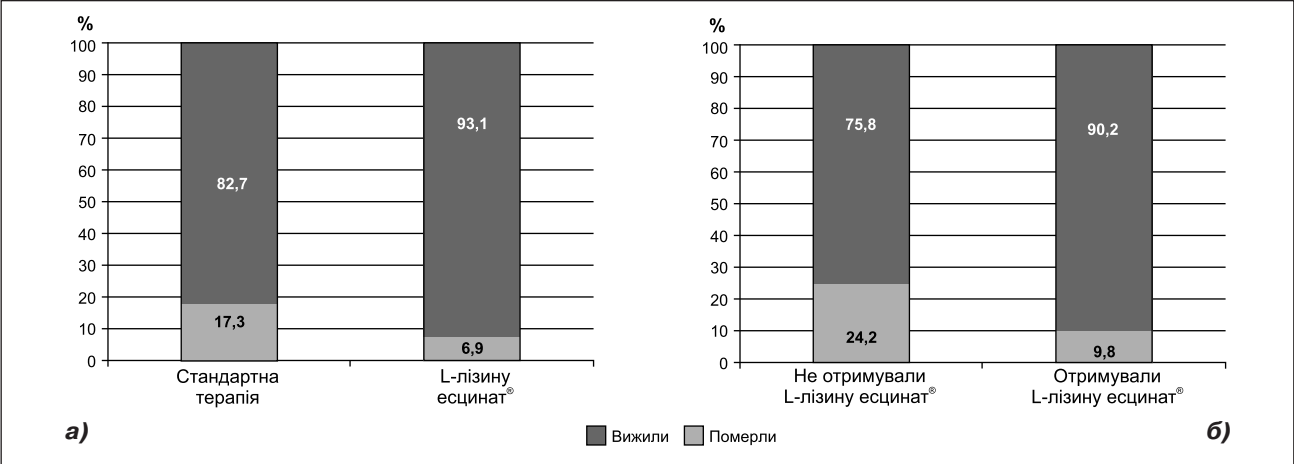


Рисунок 7. Графічна інтерпретація порівняльного аналізу груп за змінною «10-добова госпітальна летальність» (а) і «30-добова госпітальна летальність» (б)

Таблиця 12. Результати аналізу ефективності в групах за змінною «30-добова госпітальна летальність» без коригування з використанням важливих коваріат

30-добова летальність	Не призначено L-лізину есцинат®		Призначено L-лізину есцинат®		P
	n	%	n	%	
Померли	81	24,2	64	9,8	< 0,001
Вжили	254	75,8	589	90,2	
Усього	335	100,0	653	100,0	–

На основі отриманих даних можна зробити висновки, що 10-добова госпітальна летальність у групі L-лізину есцинату® становила 6,9 %, а в групі базової терапії — 17,3 %. Різниця часток в групах («тільки базова терапія» — «L-лізину есцинат®») становила 10,4 % (95% ДІ: 6,14–15,15 %) ($p < 0,001$). **Найбільшою мірою на 10-добову госпітальну летальність впливає застосування L-лізину есцинату®, що збільшує пацієнту з ЧМТ шанси на виживання протягом 10 діб госпіталізації у 2,78 раза (СШ = 2,781; 95% ДІ: 1,706–4,532).**

Дані 30-денної летальності виявилися ще більш показовими (табл. 12). 30-добова госпітальна летальність в основній групі становила 9,8 %, а в групі базової терапії — 24,2 % ($p < 0,001$). Різниця часток у групах («тільки базова терапія» — «L-лізину есцинат®») становила 14,4 % (95% ДІ: 9,28–19,52 %). **Найбільший вплив на 30-добову госпітальну летальність мало саме застосування L-лізину есцинату®, яке підвищує для пацієнтів з ЧМТ шанси вижити протягом 30 діб госпіталізації в 3,29 раза (СШ = 3,291; 95% ДІ: 2,082–5,202).**

При аналізі безпеки й переносимості виявлено, що серйозних і/або непередбачуваних побічних реакцій/побічних явищ при застосуванні L-лізину есцинату® зафіксовано не було.

Висновки

1. Летальність у ВІТ на тлі прийому L-лізину есцинату® зменшувалася на 13,9 % (95% ДІ: 8,93–19,21 %) і становила 10,3 % (у контролі — 24,2 %).

2. На підставі отриманих результатів логістичної регресії можна констатувати, що найбільшою мірою на результат лікування пацієнта (вижив чи помер) впливає прийом L-лізину есцинату® ($p < 0,001$). Його застосування збільшує шанси на виживання пацієнта з ЧМТ у ВІТ у 3,3 раза (СШ = 3,311; 95% ДІ: 2,108–5,200). Також слід враховувати оцінки стану свідомості за ШКГ ($p < 0,001$) і тяжкості уражень за ISS ($p < 0,001$).

3. Частка відновлення ясної свідомості протягом перебування в стаціонарі в групі пацієнтів, які приймали L-лізину есцинат®, становила 87,0 % (у контролі — 66,0 %). Різниця часток у групах («приймали» — «не приймали») становила 21 % (95% ДІ: 61,54–26,75 %) ($p < 0,001$). Прийом L-лізину есцинату® збільшує шанси на відновлення ясної свідомості пацієнта з ЧМТ у 3,8 раза (СШ = 3,823; 95% ДІ: 2,535–5,765).

4. У групі L-лізину есцинату® 10-денна летальність становила 6,9 % (у контролі — 17,3 %), а 30-добова госпітальна летальність була 9,8 і 24,2 % відповідно ($p < 0,001$). Різниця часток на 30-ту добу в групах («тільки базова терапія» — «L-лізину есцинат®») становила 14,4 % (95% ДІ: 9,28–19,52 %). Найбільше на 30-добову госпітальну летальність впливає застосування L-лізину есцинату®, яке підвищує для пацієнтів з ЧМТ шанси вижити протягом 30 діб госпіталізації у 3,29 раза (СШ = 3,291; 95% ДІ: 2,082–5,202).

5. Дані дослідження дозволяють рекомендувати включення до стандартної терапії L-лізину есцинату® для лікування пацієнтів з ізольованою або поєднаною ЧМТ тяжкого або середнього ступеня.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Brain Trauma Foundation (USA). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. https://braintrauma.org/uploads/13/06/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf.
2. Brain Trauma Foundation. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations.
3. American College of Surgeons. ACS TQIP Best Practices in the management of traumatic brain injury. <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/87/3/427/5881627>.
4. World Society of Emergency Surgery. WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours. https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/trauma/tqip/tbi_guidelines.ashx.
5. CDC and the American College of Emergency Physicians. Updated Mild Traumatic Brain Injury Guideline for Adults. <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-019-0270-1>.
6. European Brain Injury Consortium. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. https://www.cdc.gov/trauma-tic/braininjury/pdf/TBI_Clinicians_Factsheet-a.pdf.
7. Canadian Family Physician. Clinical practice guidelines for mild traumatic brain injury and persistent symptoms. <https://core.ac.uk/download/pdf/187926379.pdf>.
8. French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine. Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). <http://europepmc.org/article/PMC/3303645>.
9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352556817303703>.
10. Chesnut R.M. et al. A Method of Managing Severe Traumatic Brain Injury in the Absence of Intracranial Pressure Monitoring: The Imaging and Clinical Examination Protocol. *J. Neurotrauma*. 2018 Jan 1. 35(1). 54-63.
11. Fleiss J.L. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley, 1981.
12. Conover W.J., Iman R.L. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *American Statistician*. 1981. 35. 124-129.
13. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. К.: Морион, 2002. 640 с.

Отримано/Received 02.12.2020

Рецензовано/Revised 10.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2020 ■

Кобеляцкий Ю.Ю., Бобрик И.С., Нетлюх А.М., Илащук И.И., Ивахненко Д.С.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Коммунальное предприятие «Волынская областная клиническая больница», г. Луцк, Украина

Коммунальное некоммерческое предприятие «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова», г. Львов, Украина

Областное коммунальное некоммерческое предприятие «Черновицкая больница скорой медицинской помощи», г. Черновцы, Украина

Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская больница экстренной и скорой медицинской помощи» Запорожского городского совета, г. Запорожье, Украина

Результаты многоцентрового ретроспективного контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности L-лизина эсцината® в лечении отеков головного мозга травматического и послеоперационного генеза

Резюме. В современных рекомендациях контроль внутричерепного давления (ВЧД) признан важной предпосылкой качественного восстановления мозговых функций после тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Среди относительно новых подходов к управлению ВЧД при тяжелой ЧМТ рассматривается комплексный препарат L-лизина эсцинат®. Он дает эндотелиотропный, венотонический, противовоспалительный, антиагрегантный и другие эффекты, позволяющие рассматривать его как средство предотвращения и уменьшения отека головного мозга после ЧМТ. Для оценки эффективности и последствий применения L-лизина эсцината® было проведено многоцентровое ретроспективное исследование, включившее 988 пациентов с изолированной или сочетанной ЧМТ тяжелой или средней степени в возрасте от 18 до 65 лет. Медиана индекса тяжести травмы составила 17 баллов, то есть большинство пациентов имели серьезную травму. Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых (n = 335) получала только стандартную терапию, тогда как другая (n = 653) — дополнительно L-лизина эсцинат®. L-лизина эсцинат® назначали в первые сутки госпитализации (медиана — 2,75 часа) и курсом от 2 до 8 суток (медиана — 7 суток). Летальность в отделении интенсивной терапии (пер-

вичная конечная точка) составила 10,3 и 24,2 % в основной и контрольной группе соответственно (разница 13,9 %; 95% доверительный интервал (ДИ): 8,93–19,21%, p < 0,001). Методом логистической регрессии было установлено, что прием L-лизина эсцината® был наиболее весомым фактором из повлиявших на выживание пациентов (p < 0,001). Его применение увеличило шансы на выживание пациента с ЧМТ в отделении интенсивной терапии в 3,3 раза (отношение шансов (ОШ) = 3,311; 95% ДИ: 2,108–5,200). Подобные результаты были получены по 30-дневной госпитальной летальности. Частота восстановления ясного сознания в течение пребывания в стационаре составила 87,0 % в группе L-лизина эсцината® и 66,0 % в контрольной группе с достоверной разницей между ними (p < 0,001). Прием L-лизина эсцината® увеличил шансы на восстановление ясного сознания пациента с ЧМТ в 3,8 раза (ОШ = 3,823; 95% ДИ: 2,535–5,765). Результаты исследования позволяют рекомендовать включение L-лизина эсцината® в стандартную терапию пациентов с изолированной или сочетанной ЧМТ тяжелой или средней степени.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма; отек головного мозга; внутричерепное давление; внутричерепная гипертензия; L-лизина эсцинат®

Yu. Yu. Kobeliatskyi, I.S. Bobryk, A.M. Netliukh, I.I. Ilashchuk, D.S. Ivakhnenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Municipal Enterprise "Volyn Regional Clinical Hospital", Lutsk, Ukraine

Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital", Lviv, Ukraine

Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Emergency Hospital", Chernivtsi, Ukraine

Municipal Non-Profit Enterprise "City Emergency Hospital" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia, Ukraine

The results of a multicenter retrospective controlled clinical study of the efficacy and safety of L-lysine aescinate® in the treatment of traumatic and postoperative cerebral edema

Abstract. In modern guidelines, the control of intracranial pressure is recognized as an important prerequisite for quality recovery of brain functions after severe traumatic brain injury (TBI). Among the relatively new approaches to the control of intracranial pressure in severe TBI, a combination drug L-lysine aescinate® is considered. It has endotheliotropic, venotonic, anti-inflammatory, antiplatelet and other effects that allow it to be regarded as a mean for preventing and reducing cerebral edema after TBI. To evaluate the efficacy and effects of L-lysine aescinate®, a multicenter retrospective study was conducted that included 988 patients aged 18 to 65 years with isolated or combined severe or moderate TBI. The median injury severity index was 17 points, i.e. most people had a serious injury. Patients were randomized into two groups, one of which (n = 335) received only standard therapy, while the other (n = 653) — additionally L-lysine aescinate®. L-lysine aescinate® was prescribed on the first day of hospitalization (median — 2.75 hours) and for a course of 2 to 8 days (median — 7 days). Mortality in the intensive care unit (primary endpoint) was 10.3 and 24.2 %

in the main and control groups, respectively (difference 13.9 %; 95% confidence interval (CI): 8.93–19.21 %; $p < 0.001$). Logistic regression method revealed that L-lysine aescinate® was the most important factor influencing patient survival ($p < 0.001$). Its use increased the chances of survival of a patient with TBI in the intensive care unit by 3.3 times (odds ratio (OR) = 3.311; 95% CI: 2.108–5.200). Similar results were obtained for 30-day hospital mortality. The frequency of recovery of clear consciousness during the hospital stay was 87.0 % in the group of L-lysine aescinate® and 66.0 % in the control group, with a significant difference between them ($p < 0.001$). Administration of L-lysine aescinate® increased the chances for restoring clear consciousness in a patient with TBI by 3.8 times (OR = 3.823; 95% CI: 2.535–5.765). The results of the study allow us to recommend the inclusion of L-lysine aescinate® in the standard therapy of patients with isolated or combined severe or moderate TBI.

Keywords: severe traumatic brain injury; cerebral edema; intracranial pressure; intracranial hypertension; L-lysine aescinate®

УДК 611.83

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221958>

Фістер Н.І., Орос М.М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Застосування нуклеотидів при захворюваннях периферичної нервової системи

Резюме. Периферична нейропатія (ПН) — загальний стан, поширеність якого становить близько 8 % у людей похилого віку. Нейропатичний біль має значну частоту в загальній популяції і вражає понад половину всіх пацієнтів із ПН. Патолофізіологія ПН характеризується ураженням мієлінопродукуючих клітин Шванна в периферичних нервах. Регенерація/захист мієлінової оболонки після ураження нерва є основним елементом відновлення при ПН. Проблема нейропатичного болю набуває все більшої актуальності для клініцистів різних профілів, що пов'язано зі значним поширенням патології та труднощами в досягненні стійкого терапевтичного ефекту. Незважаючи на велику кількість фармакологічних препаратів, рекомендованих для лікування пацієнтів з нейропатичним болем, вибір оптимальної схеми лікування часто викликає труднощі в клініцистів. Протягом останнього десятиліття досить активно в лікарській практиці використовується група так званих нуклеотидів. Накопичуються додаткові відомості про ефекти цієї групи препаратів і відбувається поступова трансформація, у тому числі їх складу. Так, останнім часом увагу дослідників приділено вивченню ефективності комбінації «уридинмонофосфат + вітамін B₁₂ (ціанкобаламін) + фолієва кислота», для якої характерний досить високий профіль безпеки і добрий регенераторний потенціал. Мета цієї статті полягає у висвітленні механізмів дії і результатів клінічного застосування даної комбінації.

Ключові слова: периферична нервова система; нуклеотиди; уридинмонофосфат; ціанкобаламін; фолієва кислота; периферичний нейропатичний біль

Загальні відомості про периферичну нейропатію і нейропатичний біль

Периферична нейропатія (ПН) є досить поширеним станом, за оцінками, захворюваність на неї у світі становить 2,4 % у загальній популяції, при цьому може досягати 8 % в осіб похилого віку і 50 % — у діабетиків.

Нейропатія має різні причини, що включають здавлення нервів (корінцеві й периферичні), цукровий діабет, авітаміноз, вірусну інфекцію (особливо ураження герпесвірусом), васкуліти й імунні захворювання, багато з яких є ідіопатичними. Пацієнти з ПН часто скаржаться на пекучий, колючий біль або відчуття електричного удару — так званий нейропатичний біль, також нерідко зустрічаються алодинія і гіпералгезія.

Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) визначає нейропатичний біль як біль, що виникає у зв'язку з пошкодженням або захворюванням сомато-сенсорної (периферичної і/або центральної) нервової системи. Нейропатичний біль зазвичай має хронічний перебіг (~3 місяці), проявляється постійно або періодично рецидивує.

Нейропатії, що лежать в основі периферичного нейропатичного синдрому, патоморфологічно характеризуються такими порушеннями: валерова дегенерація, дистальна аксонопатія, сегментарна демієлінізація і їх поєднання.

Валерова дегенерація виникає тоді, коли цілісність нерва порушена. Дистальний (нижче від місця травми) аксон і його мієлінова оболонка рзорбуються. А

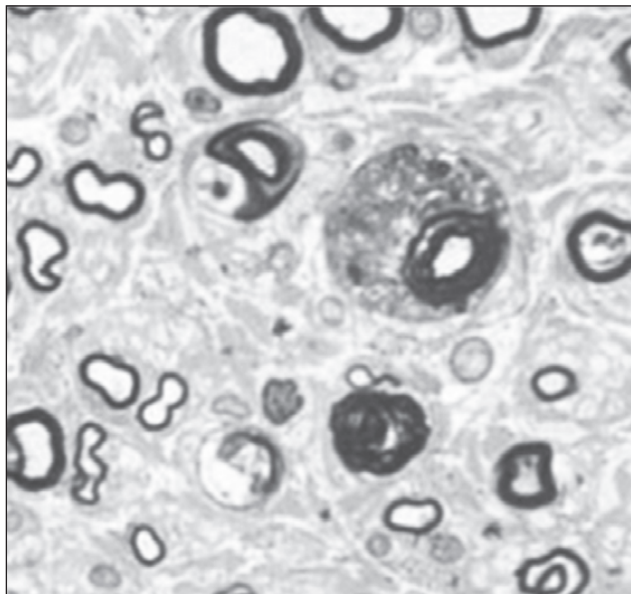


Рисунок 1. Дегенерація аксонів і демієлінізація при периферичній нейропатії

з проксимального (вище від місця травми) фрагмента нерва відростає новий аксон і покривається мієліновою оболонкою. Валерова дегенерація зустрічається, наприклад, при травматичних нейропатіях.

При дистальній аксонопатії дегенерація аксона й мієліну починається в найвіддаленіших ділянках нерва, а потім піднімається звідти вгору по ходу нерва. Дистальна аксонопатія характерна, наприклад, для діабетичної полінейропатії.

При сегментарній демієлінізації аксон залишається цілим, а мієлін руйнується на окремих фрагментах нерва. Сегментарна демієлінізація зустрічається, наприклад, при люмбосакральній радикулопатії.

Зниження якості життя, зміна настрою і порушення сну є загальними явищами й основними причинами професійної інвалідності. Патофізіологія ПН часто передбачає ураження клітин Шванна, що продукують мієлін, у периферичних нервах. Це ураження може відрізнятися за ступенем тяжкості й виглядом. Регенерація і підтримка мієлінової оболонки після ураження нерва є важливим елементом лікування ПН. Ураження периферичних нервів призводять до втрати рухової, сенсорної і вегетативної функції в дистальних денервованих сегментах унаслідок порушення аксона, дегенерації нервових волокон і навіть загибелі нейронів.

Механізми дії

Уридинмонофосфат, вітамін B_{12} (ціанокобаламін) і фолієва кислота — ці середники беруть участь у метаболічних процесах і таким чином сприяють регенерації нервових волокон і чинять непряму (вторинну) знеболювальну дію. Крім того, похідні уридинмонофосфату стимулюють пуринергічні $P2Y$ -рецептори, проявляючи пряму (первинну) знеболювальну й стимулюючу регенераційну дію. Потрапляючи в організм, ціанокобала-

мін перетворюється на кобаламін, а потім на метилкобаламін і аденозилкобаламін (активні форми вітаміну B_{12}); фолієва кислота перетворюється на 5-метилтетрагідрофолат, 5,10-метилентетрагідрофолат і 10-формілтетрагідрофолат (активні форми фолієвої кислоти). Фолієва кислота, всмоктуючись у кишечнику, перетворюється на 5-метілтетрагідрофолат, який шляхом низки змін перетворюється на метіонін. Метіонін необхідний для синтезу білків, РНК, ДНК, фосфатидилхоліну, мієліну, нейромедіаторів тощо. 5,10-метилентетрагідрофолат і 10-формілтетрагідрофолат беруть участь в утворенні піримідинових і пуринових нуклеотидів, необхідних для побудови РНК і ДНК.

Лікування пацієнтів з невропатичним болем (НБ) у разі множинних супутніх захворювань — складний мультидисциплінарний процес, що вимагає медикamentозної терапії, психологічної реабілітації і фізіотерапевтичного впливу. Незважаючи на доведену низьку ефективність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і анальгетиків у цих хворих, близько 2/3 з них отримують зазначені препарати. Неправильний вибір тактики лікування у хворих із НБ спричиняє зниження його ефективності й істотне збільшення тривалості лікування й витрат. При цьому лише незначна частка лікарів використовує у своїй клінічній практиці повний перелік рекомендованих лікарських засобів, які можна було б застосувати як препарати першої лінії для купірування НБ.

Ефективність застосування нуклеотидів при терапії пацієнтів із НБ доведена в низці досліджень. Так, у ретроспективному дослідженні (Lauretti G.R. et al., 2004) оцінювали ефект застосування комбінації цитидину, уридину з вітаміном B_{12} в якості допоміжної терапії при лікуванні хронічного нейропатичного поперекового болю в пацієнтів з каудальним введенням клонідину, лідокаїну й дексаметазону. Усього в дослідженні взяли участь 42 пацієнти: 21 — направлений на проведення каудальної блокади (контрольна група), 21 — отримували комбінацію «цитидин + уридин + вітамін B_{12} » 2 рази на добу протягом 28 днів. Результати продемонстрували, що в контрольній групі була вищою потреба в застосуванні пероральних НПЗП, ніж у групі прийому комбінації «цитидин + уридин + вітамін B_{12} », що свідчить про ефективність застосування комбінації нуклеотидів з вітаміном B_{12} у терапії НБ у спині. У нещодавніх дослідженнях оцінювали ефективність і безпеку застосування комбінації «уридин-5'-динатрію монофосфат + фолієва кислота + вітамін B_{12} » у 212 пацієнтів із НБ. Результати продемонстрували статистично значуще зменшення загальної оцінки болю за опитувальником болю (pain DETECT Questionnaire — PDQ), інтенсивності больового синдрому, кількості уражених ділянок і ступеня больового відчуття в пацієнтів, які приймали комбінацію нуклеотидів (Negrão L. et al., 2014; Negrão L., Nunes P., 2015). На сьогодні є небагато препаратів, які би діяли на рівні периферичних нервів і сприяли б їх фізіологічній регенерації. Тому застосування комплексу Нейрістон, до складу якого входить уридин-5'-динатрію монофосфат, вітамін B_{12}

і фолієва кислота, що дають регенераторний і знеболювальний ефекти, у комбінованій терапії може покращити ефективність лікування НБ. Активні компоненти комплексу Нейрістон сприяють активізації власних відновних процесів у пошкоджених нервових тканинах. Уридинмонофосфат, який є основним його компонентом, стимулює синтез фосфоліпідів, гліколіпідів (сфінголіпідів) і глікопротеїнів — основних структурних компонентів клітинних мембран, що забезпечує його регенеративний вплив на нервові волокна. Фолієва кислота й вітамін В₁₂ є необхідними кофакторами для більшості метаболічних реакцій, за рахунок чого відіграють важливу роль у синтезі нуклеїнових кислот і білків. Комбінація активних речовин забезпечує комплексний вплив на фізіологічні функції організму й приводить до прискорення відновних процесів у пошкоджених нервових волокнах. Комплекс Нейрістон може бути рекомендований як джерело поживних речовин, що сприяють відновленню пошкоджених нервових волокон при таких станах, як нейропатія, невралгія, люмбаго, ураження нервових структур метаболічного характеру, інфекційні нейропатії тощо.

Периферичний нейропатичний біль після нуклеотомії

Нуклеотомія зводиться до видалення або руйнування пульпозного ядра при лікуванні міжхребцевих гриж. У проспективне контрольоване дослідження були включені 123 пацієнти з болем і функціональними порушеннями після нуклеотомії. З них 83 пацієнти (середній вік 47 років) на додаток до звичайної терапії отримували фіксовану комбінацію уридинмонофосфату 50 мг, ціанокобаламіну 3 мкг і фолієвої кислоти 400 мкг по 1 капсулі на день протягом 3 тижнів. Решта 40 пацієнтів (середній вік 48 років) у ці ж строки отримували звичайну терапію, без додавання фіксованої комбінації (контрольна група). Оцінку загального бала болю проводили за візуальною аналоговою шкалою (можливий діапазон значень від 0 до 100 мм).

У результаті дослідження було з'ясовано, що вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою в групі з фіксованою комбінацією мала таку динаміку: спочатку — 90 мм, через 2 тижні — 24 мм, через 3 тижні — 8 мм. У ці ж строки в контрольній групі динаміка болю становила 81, 45 і 30 мм відповідно. Відмінності були вірогідними на користь групи з комбінованою терапією ($p < 0,005$ для 2 тижнів і $p < 0,001$ для 3 тижнів). Абсолютне зниження болю становило 91 % у групі з фіксованою комбінацією і 63 % — у контрольній групі. Якість життя за опитувальником QLQ-C30 (відсоток приросту): до 3-го тижня лікування якість життя підвищилася на 64 % у групі з фіксованою комбінацією і на 36 % — у контрольній групі ($p < 0,001$). Що стосується загального клінічного враження щодо успіху терапії в лікарів і пацієнтів, то, на думку лікарів, на 3-му тижні лікування спостерігалася значне покращання стану у 89 % пацієнтів.

Висновки

У виконаних дослідженнях була продемонстрована клінічна ефективність комбінації уридинмонофосфату 50 мг, ціанокобаламіну 3 мкг і фолієвої кислоти 400 мкг при основних видах периферичного нейропатичного болю (люмбальна/люмбосакральна радикулопатія, цервікальна радикулопатія, карпальний тунельний синдром, діабетична нейропатія тощо). При цьому комбінація не викликала побічних ефектів і добре переносилася.

При лікуванні пацієнтів з нейропатичним болем важливим є комплексний підхід, який включає симптоматичну й патогенетичну терапію. Наявні на сьогодні дані свідчать, що застосування комплексу уридинмонофосфату з ціанокобаламіном і фолієвою кислотою (Нейрістон) сприяє ефективному купіруванню больового синдрому, активізації власних відновних процесів у пошкоджених нервових клітинах, а також покращанню якості життя пацієнтів з нейропатичним больовим синдромом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Aattal N., Cruccu G., Baron R. et al. European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010. 17. e1113-e1188.
2. Scholz J., Finnerup N.B., Attal N. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019. Vol. 160. № 1. P. 53-59.
3. Szok D., Tajti J., Nyári A., Vécsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav. Neurol.* 2019. Vol. 2019. Article ID 8685954.
4. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014. Vol. 4. № 3. P. 191-196.
5. Finnerup N.B., Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook. *Pain Manag.* 2016. 6(1). 1-3.
6. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment — an evidence based proposal. *Pain.* 2005. 118(3). 289-305.
7. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. *Column.* 2004. 3(2). 73-76.
8. Martinez V., Attal N., Bouhassira D. et al. Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain. *Douleur analg.* 2010. 23. 51-66.
9. Müller D. Treatment of neuropathic pain syndromes. Results of an open study of the efficacy of a preparation based on pyrimidine nucleotides. *Munich: Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co.* 2002.
10. Okada M., Nakagawa T., Minami M., Satoh M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 303. № 1. P. 66-73.

11. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014. 4(3). 191-196. doi: 10.2217/pmt.14.10.

12. Suezawa Y., Jacob H.A. Percutaneous nucleotomy. An alternative to spinal surgery. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1986. Vol. 105. № 5. P. 287-295.

13. Sheki A.A., Hamdan F.B. The role of different neurophysiological tests in the differential diagnosis of diabetic axonal neuropathy and lumbosacral radiculopathy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2009. Vol. 14. № 1. P. 25-30.

14. Manole E., Bastian A., Neagu M. et al. Schwann Cell Plasticity in Peripheral Nerve Regeneration after Injury. 2020. <https://www.intechopen.com>.

15. Yonezawa T., Onomura T., Kosaka R. et al. The system and procedures of percutaneous intradiscal laser nucleotomy. *Spine (Phila. Pa 1976)*. 1990. Vol. 15. № 11. P. 1175-1185.

UA-NEIR-PUB-122020-007

Отримано/Received 30.11.2020

Рецензовано/Revised 04.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2020 ■

Фистер Н.И., Орос М.М.

ГВУЗ «Ужгородський національний університет», г. Ужгород, Україна

Применение нуклеотидов при заболеваниях периферической нервной системы

Резюме. Периферическая нейропатия (ПН) — общее состояние, распространенность которого составляет примерно 8 % у пожилых людей. Нейропатическая боль имеет значительную частоту в общей популяции и поражает более половины всех пациентов с ПН. Патопатология ПН характеризуется поражением миелинопродуцирующих клеток Шванна в периферических нервах. Регенерация/защита миелиновой оболочки после поражения нерва является основным элементом восстановления при ПН. Проблема нейропатической боли приобретает все большую актуальность для клиницистов различных профилей, что связано с широким распространением патологии и трудностями в достижении стойкого терапевтического эффекта. Несмотря на большое количество фармакологических препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с нейропатической болью, выбор оптимальной схемы лечения часто вызывает

трудности у клиницистов. В течение последнего десятилетия достаточно активно во врачебной практике используется группа так называемых нуклеотидов. Накапливаются дополнительные сведения об эффектах этой группы препаратов и происходит постепенная трансформация, в том числе их состава. Так, в последнее время внимание исследователей уделяется изучению эффективности комбинации «уридинмонофосфат + витамин В₁₂ (цианокобаламин) + фолиевая кислота», для которой характерен достаточно высокий профиль безопасности и хороший регенераторный потенциал. Цель этой статьи заключается в освещении механизмов действия и результатов клинического применения данной комбинации.

Ключевые слова: периферическая нервная система; нуклеотиды; уридинмонофосфат; цианокобаламин; фолиевая кислота; периферическая нейропатическая боль

N.I. Fister, M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

The use of nucleotides in diseases of the peripheral nervous system

Abstract. Peripheral neuropathy (PN) is a common condition with a prevalence of approximately 8 % in the elderly. Neuropathic pain is significant in the general population and affects more than half of all patients with PN. The pathophysiology of PN is characterized by lesions of myelin-producing Schwann cells in peripheral nerves. Regeneration/protection of the myelin sheath after nerve damage is the main element of recovery in PN. The problem of neuropathic pain is becoming increasingly important for clinicians of various profiles due to the significant spread of pathology and difficulties in achieving a persistent therapeutic effect. Despite the large number of pharmacological drugs recommended for the management of patients with neuropathic pain, the choice of the optimal treatment regimen often

causes difficulties for clinicians. Over the last decade, a group of so-called nucleotides has been used quite actively in medical practice. Additional information about the effects of this group of drugs is accumulated, and there is a gradual transformation, including their composition. Thus, recently the attention of researchers has been devoted to studying the effectiveness of the combination “uridine monophosphate + vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) + folic acid”, which is characterized by a fairly high safety profile and good regenerative potential. The objective of this article is to highlight the mechanisms of action and results of clinical use of this combination.

Keywords: peripheral nervous system; nucleotides; uridine monophosphate; cyanocobalamin; folic acid; peripheral neuropathic pain

Нервові клітини НЕ ВІДНОВЛЮЮТЬСЯ?



НЕЙРІСТОН

- Сприяє відновленню пошкоджених нервових волокон¹⁻⁴
- Сприяє зменшенню симптомів нейропатії¹⁻⁴
- Сприяє зниженню потреби у застосуванні анальгетиків¹⁻³

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-NEIR-PIM-062020-002

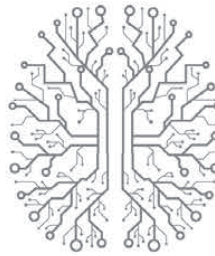
Листок-вкладиш до харчового продукту для спеціальних медичних цілей «Нейрістон». Не є лікарським засобом. Додаток № 2 до звіту № 3/8-A-424-19-6723E від 12.03.2019. Не слід застосовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Зберігати у місцях, недоступних для дітей. Інформація надана скорочено. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом листка-вкладиша. Виробник. Троммедорф ГмбХ, Німеччина.

1. Eduard Reynolds. Vitamin B12, folic acid and the nervous system. Review. Lancet Neural. 2006. 5-349-60. p. 949-960. 2. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies / Negrão L., Almeida R., Alcino S. et al. // Pain Manag. - 2014. - V. 4, N 3. - P. 191-196. 3. Rückert U., Hedding-Eckerich M., Lärm G. Uridine monophosphate after nucleotomy: Investigation of pain reduction and quality of life. 4. Deutscher Wirbelsäulenkongress, Jahrestagung der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft. 10. – 12. Dezember 2009, München // Eur. Spine J. - 2009. - V. 18. - P. 1713-1826.

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

Ліра®

Citicoline



Фармак

Важлива кожна хвилина...



- гостра фаза порушень мозкового кровообігу¹
- ускладнення наслідків порушень мозкового кровообігу¹
- черепно-мозкова травма та її наслідки¹
- неврологічні розлади (когнітивні, сенситивні, моторні)^{1, 7}

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ЛІРА® (ін'єкції). Склад: діюча речовина: citicoline. 1 ампула (4 мл) містить 500 мг або 1000 мг цитиколіну натрію в перерахуванні на 100% речовину; допоміжні речовини: кислота хлористоводнева, кінхидроген або натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Психостимулювальні та ноотропі засоби. Код АТС N06B X06. Р.П. № UA/13370/01/02; UA/13370/01/01 (наказ МОЗ України від 07.09.2016 р. №1639). Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ЛІРА® (таблетки). Склад: діюча речовина: citicoline. 1 таблетка містить цитиколіну натрію 522,5 мг в перерахуванні на 100% сухої речовини (що еквівалентно цитиколіну 500,0 мг); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крошечки крошечки безводної, натрію крошечки крошечки, олії рішинева гідрогенізована, талки, магнею стеврат, лінійна оболонка, Opagur white 03 F 1800 11 (гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид E 171, мікропол 80230), Opagur white II 95 F 18422 (полівінілпиролідон, титану діоксид E 171, мікропол 4000, талки). Лікарська форма. Таблетки, вагет лінійна оболонка. Р.П. № UA/13370/03/01 (наказ МОЗ України від 01.12.2016 р. № 13370). Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ЛІРА® (розчин оральний). Склад: діюча речовина: цитиколіну. 1 мл препарату містить цитиколіну натрію 104,5 мг в перерахуванні на цитиколіну - 100 мг, допоміжні речовини: метилпарагидроксибензоат (E 218), пропілпарагидроксибензоат (E 216), халіи сорбат, натрію цитрат, кислота лимонна, моногидрат, сорбіт (E 420), сахарин натрію, ароматизатор харчовий «Полуніца 653; 665», глицерин, вода очищена. Лікарська форма. Розчин оральний. Фармакотерапевтична група. Психостимулювальні засоби, що застосовуються при синдромі дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), ноотропі засоби. Інші психостимулювальні та ноотропі засоби. Код АТС N06B X06. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Застосування у період вагітності та годування груддю. У період вагітності або годування груддю препарат призначають лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода. Діти. Досвід застосування цитиколіну дітям обмежений. Побічні реакції. З боку центральної і периферичної нервової системи: сильний головний біль, вертіго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахикардія. З боку дихальної системи: задишка. З боку травної системи: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі висипання, свербіж. Особливості застосування. Пацієнтам з складовими порушеннями толерантності до фруктози не слід приймати Ліру®, розчин для перорального застосування, оскільки препарат містить сорбіт. Метилпарабен (E 218) і пропілпарабен (E 216), які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (завдяки сповільненого типу). Цей лікарський засіб містить 1,2 ммоль натрію у 5 мл препарату. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрієво-контрольовану дієту. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаківці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати та не охолоджувати. Упаковка. По 30 мл або 60 мл у флаконі. По 3 флакони у лотку. Категорія відпуску. За рецептом. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату ЛІРА®. Р.П. № UA/13370/02/01 (наказ МОЗ України від 26.04.2019 р. №978). 1. Інструкція. Рішення лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розширення у спеціалізованих виданнях, призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на симпозіях, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Фармак», 04093, м. Київ, вул. Кирпильська, 63. Тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 417-10-55 / e-mail: info@farmak.ua / web-site: www.farmak.ua. УКР/ПРОМ/04/2020/ЛІР/001

УДК 616.8-005-08:615.272

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221959>

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Стратегія мембранопротекції у фармакотерапії судинних когнітивних розладів

Резюме. У статті наведені сучасні погляди на проблему судинної когнітивної дисфункції, зокрема, на природу та можливості лікування синдрому помірних когнітивних розладів як однієї з найпоширеніших форм когнітивної недостатності в людей похилого і старечого віку. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального інструменту фармакотерапії та фармакопрофілактики зазначеного синдрому, перш за все стратегії мембранопротекції. Особлива увага при цьому приділена механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Ліра (цитиколін) — засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейро- та геронпротекторної фармакотерапії при порушеннях мозкового кровообігу. Детально розглянуті механізми дії, клінічна ефективність Ліри (цитиколіну), характеристики безпеки та рекомендації щодо практичного застосування препарату.

Ключові слова: когнітивна дисфункція; синдром помірних когнітивних розладів; судинна патологія головного мозку; цитиколін

Когнітивні розлади є одним із найбільш частих синдромів як у клінічній неврології, так і в практиці сімейного лікаря. Серед форм патології, що переважно супроводжуються дисфункцією когнітивної сфери, слід назвати:

- ангіоневрологічну патологію;
- нейродегенеративну патологію;
- психосоматичну патологію;
- афективну патологію.

Провідним чинником розвитку когнітивних порушень є вік. Саме вік є найбільшим і при цьому незалежним фактором ризику розвитку когнітивних розладів [18]. З огляду на це відповідно до їх характеру та вираженості виділяють:

- фізіологічні інволютивні зміни когнітивних здібностей (так звані вікові когнітивні порушення);
- помірні когнітивні розлади (синдром ПКР);
- деменція (судинної, нейродегенеративної або змішаної природи) [2, 12, 13, 19].

Сьогодні ВООЗ розцінює деменції як одну з головних причин інвалідизації та залежності у старих людей. Зокрема, у США близько 50 % осіб, які знаходяться в геріатричних закладах, страждають від хвороби Альц-

геймера (ХА) та споріднених захворювань, що призводять до того чи іншого ступеня слабоумства [29]. У віці понад 60 років ХА зустрічається майже у 5 % осіб, а у віці понад 85 років — більше ніж у 20 % [9].

Не менш актуальною сьогодні є і проблема судинної деменції (СД), що становить близько 20 % всіх випадків деменції у світі [12] і є другою за частотою причиною розвитку слабоумства після ХА. Тривалість життя при СД суттєво нижча, ніж навіть при ХА: 2/3 хворих на СД помирає протягом 3 років після встановлення діагнозу [37].

Тут необхідно підкреслити, що в Україні саме СД є найбільш поширеною формою деменції — на її частку припадає 42 % [11], що пов'язане із високою частотою цереброваскулярної патології та меншою тривалістю життя порівняно з розвинутими країнами, тобто значна частина населення України просто не доживає до віку маніфестації ХА. При цьому темпи зростання захворюваності на СД також вельми вражають — у середньому на 40 % за 5 років [12], хоча треба зауважити, що в досить значній кількості випадків при СД виявляється тією чи іншою мірою й нейродегенеративний компонент, тому в клінічній практиці нерідко

зустрічаються не ізольовані судинні, а змішані форми деменцій [15, 34].

Саме тому судинні когнітивні порушення на фоні церебрального атеросклерозу та/або артеріальної гіпертензії привертають особливу увагу з точки зору профілактики їх прогресування до рівня СД, що є сьогодні одним із провідних медико-соціальних завдань.

Сьогодні загальноновизнаною є думка, що реальні успіхи в боротьбі зі всіма формами когнітивних розладів (і з деменціями в цілому) можливі тільки за умови застосування терапевтичного, точніше фармакопрофілактичного, впливу на максимально ранній стадії захворювання. І це, у свою чергу, зі всією гостротою ставить питання про об'єкт такого втручання.

Одним із найбільш характерних вікзалежних феноменів є ослаблення когнітивних функцій, як правило, помірно виражене, яке не має характеру динамічного, прогресуючого процесу. В основі цього явища лежить зниження активності холінергічних реакцій у мозку у всіх ланках синаптичної регуляції — біосинтезу ацетилхоліну, вивільнення його в синаптичну щілину і зв'язування із специфічними М- та Н-холінорецепторами [8], а також комплекс нейрональних та нейрометаболічних змін, що включає порушення функції нейрональних мембран, процесів енергозабезпечення клітин і тканинного дихання, білоксинтетичних та нейротрофічних процесів [5].

Крім того, при когнітивних порушеннях судинної природи провідну роль у їх патогенезі починають відігравати порушення мікроциркуляції в мозку, реологічних властивостей крові та ендотеліальна дисфункція [12].

Водночас у певної категорії людей похилого й старечого віку розвиваються більш виражені когнітивні розлади, що мають характер прогресивної множинної когнітивної недостатності і відображають гетерогенність когнітивних змін із віком. Такий ступінь когнітивних розладів отримав назву синдрому помірних когнітивних розладів.

Сучасна дослідницька концепція синдрому ПКР народилася із необхідності ідентифікувати категорію пацієнтів із таким погіршенням когнітивних функцій, що являє собою проміжну стадію між віковою когнітивною дисфункцією й деменцією і яке має підвищений ризик розвитку деменції протягом 3–5-річного періоду [19, 31].

Згідно з МКХ-10 діагноз синдрому ПКР може бути встановлений за наявності зниження пам'яті, уваги або здатності до навчання; скарг пацієнта на підвищену втомлюваність при виконанні розумової роботи; порушень пам'яті та інших вищих мозкових функцій, що не досягають рівня деменції й не пов'язані з делірієм; органічної природи вказаних розладів [13].

На перший план в клінічній картині синдрому ПКР виходять мнестичні порушення, зниження рівня уваги, вповільнення темпів психічних процесів. Когнітивні порушення при цьому нерідко поєднуються з іншими

психопатологічними змінами (емоційними, поведінковими) і неврологічними симптомами [26].

Проведені до цього часу дослідження вказують, що когнітивні порушення, що виходять за межі вікової норми, але які не досягають рівня деменції, відмічаються в 11–17 % людей похилого віку, а у віці понад 70 років — вже у 30–35 % [1]. При цьому ризик розвитку синдрому ПКР у віці понад 65 років протягом одного року становить 5 %, а за 4 роки спостереження — 19 %. На відміну від вікової когнітивної дисфункції синдром ПКР — прогресуючий стан, що, як правило, трансформується в деменцію. Таким чином, своєчасна діагностика синдрому ПКР, як і розробка методів профілактики й терапії цього стану, уявляється вельми важливою, оскільки дозволяє як покращити соціальну та побутову адаптацію ще недементних, соціально активних людей, так і відтермінувати настання власне деменції. Це є тим більш актуальним ще й тому, що останнім часом активізувалися дослідження, що спрямовані на пошук і розробку шляхів ранньої медикаментозної терапії та особливо профілактики різних форм патології, тісно пов'язаних із проблемою геропroteкції та фармакопрофілактики в цілому [15].

Останніми роками все більша увага як дослідників, так і практичних лікарів приділяється запобіганню або гальмуванню переходу організму із стану «передхвороби» до хвороби, збереженню можливостей для повноцінної реалізації соціальних функцій, підтриманню оптимального психоемоційного балансу. Саме на етапі, коли накопичення порушень у діяльності органів і систем на молекулярному та біохімічному рівнях внаслідок дії процесів старіння, стресу або конкретного патологічного фактора ще не проявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже створені всі передумови, спрямований фармакологічний вплив може бути особливо ефективним. Згідно з одним із визначень, «фармакопрофілактика — це спрямований, довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійно діючого патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної або соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних призвести до розвитку конкретних захворювань» [3]. Саме таке визначення фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання даної стратегії в практичній медицині.

Таким чином, застосування адекватної фармакопрофілактичної стратегії при синдромі ПКР може виявитися набагато більш ефективним, ніж при вже сформованій клінічній картині деменції. Однак на цьому шляху постає необхідність врахування наявності в того чи іншого лікарського засобу комплексного мультимодального механізму дії, спрямованого:

- 1) на корекцію структурно-функціональних і метаболічних порушень на клітинному рівні (нейрональна дія);
- 2) корекцію нейромедіаторного дисбалансу і перш за все активацію провідної нейромедіаторної системи, задіяної в реалізації когнітивної функції, — холінергічної (нейромедіаторна дія);

3) корекцію судинних механізмів когнітивних розладів (нормалізацію мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, ендотеліальної дисфункції) (судинна дія).

Зрозуміло, що наявність такого великого й жорсткого переліку механізмів дії, необхідних для вибору конкретного лікарського засобу при лікуванні синдрому ПКР, визначає доцільність застосування в цьому випадку комбінованої терапії, що включає препарати ноотропної, вазотропної й нейропротекторної дії.

Ноотропні й вазотропні засоби займають чільне місце в комплексному лікуванні синдрому ПКР судинного генезу. Активация енергетичного потенціалу нейронів, антиоксидантна дія, стабілізація нейромедіаторного балансу (хоча переважно за рахунок неспецифічної, модулюючої дії), нормалізація мозкового кровообігу — увесь цей комплекс фармакологічних ефектів є теоретичною передумовою вибору зазначених засобів із метою лікування синдрому ПКР. Але разом із тим клінічна практика демонструє іншу картину. Ані монотерапія тим чи іншим ноотропним чи вазотропним препаратом (пірацетам, аміналон, ніцерголін, вінпоцетин), ані їх різні комбінації (переважно на основі пірацетама) самі по собі не мають сучасної доказової бази беззаперечної ефективності в пацієнтів із синдромом ПКР [32]. Однією з найбільш явних причин цього є відсутність у переважної більшості ноо- та вазотропних засобів спрямованої нейропротекторної дії, у першу чергу захисного впливу щодо нейрональних мембран (як зовнішніх, так і внутрішніх — мітохондріальних) — ключової ланки ушкодження головного мозку в умовах гострої і хронічної ішемії. Без застосування специфічної стратегії мембранопротекції будь-яка комбінована терапія судинних когнітивних порушень не може вважатися ефективною. Тому зазначені ноо- і вазотропні засоби можуть застосовуватися тільки в рамках комплексної терапії на ранніх стадіях порушення когнітивних функцій, і при обов'язковому включенні в схему лікування препаратів мембранопротекторного типу дії.

Чому ж саме захист нейрональних мембран є настільки важливим?

Порушення структури і функції нейрональних мембран є пусковим механізмом ушкодження нейронів в умовах ішемії. У результаті змін фізико-хімічних властивостей мембрани відбувається порушення функції іонних каналів, що призводить до пасивного току K^+ з клітин назовні, а Na/H^+ і Cl/HCO_3^- — ззовні в середину нейрона, що викликає патологічну деполяризацію мембрани. Унаслідок зміни трансмембранного потенціалу послідовно включаються й інші пошкоджуючі механізми, в тому числі вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів (глутамату, аспартату, серотоніну, дофаміну тощо) з терміналей ішемізованих нейронів у міжклітинне середовище, тобто формуються так звані реакції ексайтотоксичності. Некерована активация глутаматного каскаду є однією з головних причин загибелі нейронів. Суттєве значення для розвитку необоротного ушкодження мозку при ішемії мають також порушення гомеостазу внутрішньонейронального Ca^{2+} . Накопи-

чення Ca^{2+} в цитоплазмі внаслідок його надлишкового току ззовні і вивільнення з внутрішньоклітинних депо призводить до активації ензиму фосфоліпази A2 з наступною деструкцією мембранних фосфоліпідів. Уся сукупність зазначених процесів створює умови для експресії генів білків, що індукують реакції апоптозу — програми цілеспрямованої, програмованої загибелі клітин.

Зрозуміло, що у випадку судинних когнітивних порушень вказані зміни значно менш виражені і більш розтягнуті в часі, ніж, скажімо, при інсульті або дисциркуляторній енцефалопатії. Однак це аж ніяк не зменшує ролі фактора деструкції нейрональних мембран як одного з провідних чинників розвитку когнітивної дисфункції.

Іншим таким чинником є розвиток навіть на початкових стадіях ішемії головного мозку нейромедіаторного дисбалансу, у якому найважливіша роль відводиться послабленню активності холінергічної системи на всіх рівнях структурно-функціональної організації — біосинтезу та вивільнення медіатора, його зв'язування із рецепторними структурами, а також рецептор-ефекторних реакцій [24]. Сьогодні чітко показано, що вираженість холінергічного дефіциту за рахунок дегенерації холінергічних нейронів і, відповідно, значне зниження рівня ацетилхоліну в корі та підкіркових структурах безпосередньо корелює з вираженістю когнітивної дисфункції та проявляється при всіх формах когнітивних розладів і, зокрема, при синдромі ПКР та всіх нозологічних формах деменції [7, 22, 27]. Саме холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС та вторинного залучення моноамінергічних, глутаматергічної та пептидергічних систем у патологічний процес, що призводить врешті до формування деменції.

Відомо, що послаблення холінергічних процесів у мозку є одним із найбільш характерних феноменів старіння, що створює той фундамент, на якому розвиваються і власне вікове зниження когнітивних функцій, і синдром ПКР, а в подальшому — і дементні прояви [5, 17]. Тому холінергічна фармакотерапія може розглядатися як реально обґрунтована патогенетична профілактика тяжких форм когнітивної дисфункції. Крім того, збільшення концентрацій ацетилхоліну в мозку, у свою чергу, сприяє росту міжнейронних контактів й утворенню нових синапсів, тобто виявляє потужний нейропластичний ефект [23], що є необхідною умовою успішної корекції когнітивного дефіциту.

Таким чином, надзвичайно необхідним і провідним компонентом стратегії фармакотерапії і фармакопрофілактики при синдромі ПКР судинного генезу поряд із ноотропними й вазотропними засобами має бути препарат-нейропротектор із спрямованою мембранопротекторною і нейромедіаторною дією. Єдиний засіб такого роду, що має широку світову доказову базу й популярність у клінічній практиці, — це цитиколін.

Як же працює цитиколін у головному мозку і чому його повною мірою можна назвати оптимальним мембранопротектором?

Як відомо, нейрональна мембрана відзначається досить складною морфофункціональною структурою, у якій провідну роль відіграють фосфоліпіди та холестерин, а також їх співвідношення. Із віком, а також в умовах хронічної ішемії та гіпоксії рівень фосфоліпідів у нейрональній мембрані зменшується, а рівень холестерину збільшується, за рахунок чого мембрана стає менш гнучкою, твердішою, підвищується її мікрів'язкість. Унаслідок цього порушується транспорт іонів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) через мембрану, змінюється іонний градієнт між нейроном і зовнішнім середовищем, а в подальшому розвивається процес апоптозу та загибелі клітини [4, 20, 26].

Цитиколін має унікальну здатність «перевтілюватися» в головному мозку при його надходженні до організму. При потрапленні в ЦНС він розкладається на цитидин і холін — фізіологічні сполуки, із яких ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один із найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема: 1) синтезу фосфоліпідів нейрональних мембран; 2) синтезу ацетилхоліну; 3) окиснення бетаїну — провідного донатора метильних груп в енергетичних реакціях у ЦНС [6, 20, 35]. На особливу увагу заслуговує й той факт, що цитиколін — єдиний із нейропротекторів, що ефективно стабілізує вміст кардіоліпіну — основного компонента внутрішніх мітохондріальних мембран, на який не впливають будь-які інші нейропротектори [33]. Завдяки цьому ефекту досягається нормалізація енергетичного потенціалу нейронів, оскільки мітохондрії є надзвичайно чутливими навіть до мінімального дефіциту кисню в умовах порушення мікроциркуляції.

Таким чином, цитиколін впливає на один із провідних механізмів когнітивних розладів — порушення структури і функції нейрональних мембран. Але не менш важливою є і його дія на дві вже згадані вище нейромедіаторні системи, що відіграють найважливішу роль у когнітивному функціонуванні — холінергічну і глутаматергічну.

З огляду на розглянуті механізми дії ацетилхоліну як провідного нейротрансмітера, задіяного в реалізації усіх компонентів когнітивних процесів у ЦНС, а також на наявність молекули холіну в складі цитиколіну та дефіцит цього попередника ацетилхоліну при ішемії мозку логічно виглядає сприятливий вплив цитиколіну на когнітивну сферу саме за рахунок активації холінергічної системи шляхом збільшення синтезу ацетилхоліну. Доречно зауважити, що через збільшення синтезу ацетилхоліну цитиколін має спрямований нейропластичний ефект, тобто здатність активувати утворення нових міжнейронних контактів за рахунок зростання дендритів пірамідальних нейронів кори в зоні ішемії [28] — унікальний нейропротекторний механізм, що відіграє найважливішу роль у відновленні когнітивних параметрів при синдромі ПКР судинного генезу.

Зворотну дію проявляє цитиколін щодо глутаматергічної системи. За рахунок активації зворотного захвату глутамату в синапсі він блокує гіперактивацію глутаматергічних реакцій в умовах ішемії, що лежать в основі

розвитку описаного вище феномену ексайтотоксичності, зокрема процесів вільнорадикального окиснення, нейрозапалення й деструкції нейрональних мембран [20]. Таким чином, цитиколін забезпечує оптимальний баланс активності провідних нейромедіаторів когнітивної сфери, і тому його можна назвати своєрідним гармонізатором нейромедіаторних процесів в ЦНС у цілому в умовах порушень мозкового кровообігу.

Нарешті, і сам цитиколін виявляє можливості впливу на процеси мікроциркуляції завдяки стимуляції біосинтезу ендотеліальних клітин-попередників та активації ангиогенезу [36], що також властиве тільки цитиколіну, але не іншим нейропротекторам.

Отже, цитиколін із фармакологічної точки зору оптимально відповідає вищезазначеним умовам оптимального лікарського засобу лікування синдрому ПКР судинного генезу завдяки дії на всі провідні ланки розвитку когнітивного дефіциту.

У клінічній практиці поряд із широко відомими дослідженнями ефективності цитиколіну при гострому ішемічному інсульті та хронічній ішемії головного мозку (дисциркуляторна енцефалопатія) [33, 35, 36] на особливу увагу заслуговує доведена доцільність його застосування саме при синдромі ПКР. Цитиколін в клінічних дослідженнях у таких пацієнтів покращував пам'ять, орієнтацію, навчання, підвищував здатність до активного спілкування і рівень самооцінки, тобто сприятливо впливав на інтегральний показник якості життя, що знаходить своє відображення в показниках шкал Sandoz (SCAG) і Mini Mental (MMSE) [33] при застосуванні в дозах 500–1000 мг/добу. Важливо зазначити саме фармакопрофілактичний вплив цитиколіну, тобто здатність гальмувати на 30–50 % розвиток деменції при синдромі ПКР [20], а також дуже широкий спектр його ефективності — від легких форм ПКР судинного генезу [21] до вираженої дементної симптоматики в рамках СД і навіть ХА [16, 33].

Певний час накопичення доказової бази при синдромі ПКР гальмувала відсутність багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. Ситуація докорінно змінилася після проведення великого багатоцентрового дослідження IDEALLE [21], спрямованого саме на виявлення можливостей фармакопрофілактичного застосування цитиколіну в пацієнтів із синдромом ПКР судинного генезу з точки зору запобігання подальшому розвитку СД. Цитиколін призначався в дозі 1000 мг/добу протягом 9 місяців з однією проміжною оцінкою (через 3 місяці прийому). Найбільш важливим висновком цього дослідження з огляду на позитивну динаміку показників шкали MMSE в групі цитиколіну і погіршення цих показників у контрольній групі стало визнання наявності в цитиколіну довгострокового профілактичного ефекту щодо прогресування когнітивних порушень і ризику розвитку деменції, тобто можливості цитиколіну принципово виділяють його серед більшості інших нейропротекторів.

Важливою практичною перевагою цитиколіну є можливість його широкого застосування як у госпіталь-

ній, так і в амбулаторній практиці. Цьому сприяють дві принципові обставини:

- 1) високий ступінь безпеки препарату;
- 2) наявність широкого спектра лікарських та дозових форм, можливість його застосування як у парентеральній, так і в пероральній формі.

Завдяки природній основі й відсутності у складі чужорідних для організму молекул цитиколін характеризується не тільки максимальною фізіологічністю дії, але й високим ступенем безпеки. Для нього не властиві будь-які серйозні побічні ефекти, а небажані явища при його прийомі найчастіше такі: диспептичні розлади, слабкість, легка гіпотензія. Також відсутні дані про збільшення частоти побічних ефектів або появу нових із віком, що дозволяє широко застосовувати даний засіб у пацієнтів похилого та старечого віку — в основній когорті осіб із синдромом ПКР.

З точки зору досягнення комплаєнсу й розширення можливостей амбулаторного застосування цитиколіну особливу увагу привертають його пероральні форми. У цьому аспекті, зокрема, слід виділити вітчизняний препарат цитиколіну Ліра виробництва заводу «Фармак». Його особливістю є максимально широкий діапазон дозових і лікарських форм випуску — ампули для парентерального введення й різноманітні пероральні форми (зокрема, флакони з розчином для перорального застосування по 30 мл, уміст цитиколіну 100 мг/мл; таблетки, що містять 500 мг цитиколіну). Саме наявність у препараті Ліра зазначених форм дозволяє масимально оптимізувати стратегію фармакотерапії і фармакопрофілактики при синдромі ПКР залежно від особливостей анамнезу і клінічної картини, а також індивідуальних уподобань пацієнта. При цьому Ліра випускається в повній відповідності до вимог GMP та одночасно є одним із найбільш доступних препаратів цитиколіну на вітчизняному фармацевтичному ринку.

При синдромі ПКР рекомендований прийом розчину для перорального застосування або таблеток 500 мг 2 рази/добу курсом не менше 45 днів із подальшою оцінкою клінічного стану, ефективності й доцільності продовження терапії, загальним терміном до 3 місяців.

Наприкінці слід підкреслити, що на відміну від деменції, при якій чітко визначеними препаратами вибору є інгібітори холінестерази або мемантин, при синдромі ПКР із дуже різним ступенем успіху застосовуються різноманітні лікарські засоби, які іноді навіть не мають відношення власне до когнітивних функцій. І хоча уніфікація терапії синдрому ПКР є вельми складним завданням, зважаючи на різноманітність етіологічних і патогенетичних факторів, мембранопротекція залишається одним із небагатьох безальтернативних напрямів у стратегії лікування зазначеного синдрому. Саме препарати-мембранопротектори, перш за все цитиколін, дозволяють вплинути на провідні ланки його розвитку і суттєво знизити ризик формування деменції. І саме в лікуванні синдрому ПКР сьогодні вбачається основний напрямок розширення відомих

сфер застосування цитиколіну — гострої та хронічної ішемії мозку і, відповідно, подальше збільшення популярності цього унікального в межах нейрофармакології засобу.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бачинская Н.Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста. *Журн. АМН Украины*. 2004. Т. 10. № 3. С. 555-562.
2. Бачинська Н.Ю., Рожельюк І.Ф., Холін В.О., Демченко О.В., Шулькевич А.А. Застосування екстракту гінкго білоба у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень. *Журн. неврол. ім. Н.Б. Маньковського*. 2015. № 2. С. 13-20.
3. Бурчинський С.Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби. *Вісник фармакол., фарм.* 2003. № 5. С. 18-21.
4. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia*. 2008. № 2. С. 53-56.
5. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. *Рац. фармакотер.* 2010. № 2. С. 30-33.
6. Бурчинський С.Г. Комбінована нейропротекція при хронічній ішемії головного мозку: цілі, завдання, інструменти. *Міжнар. неврол. журн.* 2020. № 3. С. 23-26.
7. Дамулин И.В. Использование ривастигмина при деменциях: от симптоматического эффекта к нейропротекции. *Журн. неврол. и психиат.* 2010. Т. 110. № 9. С. 76-82.
8. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.Б., Гришина Д.А. Роль препарата Билобил в лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Рус. мед. журн.* 2008. Т. 16. № 26. С. 1736-1738.
9. Кольхалов И.В. Современные подходы к оптимизации терапии болезни Альцгеймера. *Журн. неврол. и психиат.* 2016. Т. 116. № 6. С. 87-92.
10. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений и старение. *Журн. неврол.* 2014. Т. 2. № 1. С. 5-11.
11. Мищенко Т.С. Деменция — это не нозологическая форма, а синдром. *НейроNews*. 2009. № 2/1. С. 6-9.
12. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. *НейроNews*. 2011. № 2/1. С. 32-34.
13. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение. *Журн. невропатол. и психиат.* 2006. Т. 106. № 11. С. 33-38.
14. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврол. журн.* 2007. № 4. С. 24-28.
15. Табеева Г.Р. Умеренные когнитивные расстройства: что дальше? *Журн. неврол. и психиат.* 2019. Т. 119. № 10. С. 103-110.
16. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*. 2011. V. 42. P. S40-S43.
17. Anand A., Patience A.A., Sharma N. et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. V. 815. P. 364-375.

18. Bernadetti O., Luisao T. Cognitive impairments in geriatric practice. *Handb. Clin. Neurogeriatr.* 2018. N.Y.: Ettenboro Press. P. 146-169.
19. Cheng Y.W., Chen T.F., Chiu M.J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiat. Dis. Treat.* 2017. V. 13. P. 491-498.
20. Claiton A. Citicoline: neurochemical basis and clinical findings. *Neurochem. Res. Rev.* 2018. V. 11. P. 110-129.
21. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Invest. Aging.* 2013. V. 8. P. 131-137.
22. Corey-Bloom J. The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias. *Int. Psychogeriatr.* 2002. V. 14. Suppl. 1. P. 51-75.
23. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2004. V. 19. P. 313-319.
24. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid — mediated neurophysiological effects in the central nervous system. *Brain neurophysiology.* Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. P. 497-530.
25. Farlow M.R., Cummings J.L., Effective pharmacological management of Alzheimer's disease. *Am. J. Med.* 2007. V. 120. P. 388-397.
26. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem. Phys. Lipids.* 2000. V. 106. P. 1-29.
27. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dial. Clin. Neurosci.* 2003. V. 5. P. 27-34.
28. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 18. P. 336-345.
29. Mendez M.F., Cummings J.L. *Dementia.* Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. 654 p.
30. Petersen R.C., Caracciolo B., Brayne C. et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J. Intern. Med.* 2014. V. 275. P. 214-228.
31. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. *Acetylcholine. Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics.* London: Ettenboro Press, 2006. P. 165-230.
32. Runge D.G. Use and misuse of different pharmacological agents in mild cognitive impairments. *Arch. Clin. Neurol & Neuropharmacol.* 2017. V. 6. P. 216-230.
33. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008. V. 5. P. 167-177.
34. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007. V. 69. P. 2197-2204.
35. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24. Suppl. B. P. 1-53.
36. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2006. V. 28. Suppl. B. P. 1-56.
37. Shanks M., Kivipelto M., Bullock R. et al. Cholinesterase inhibition: is their evidence for disease-modifying effects? *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. V. 25. P. 2439-2446.

Отримано/Received 03.12.2020

Рецензовано/Revised 14.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2020 ■

Бурчинский С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Стратегия мембранопротекции в фармакотерапии сосудистых когнитивных расстройств

Резюме. В статье представлены современные взгляды на проблему сосудистой когнитивной дисфункции, в частности, на природу и возможности лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств как одной из самых распространенных форм когнитивной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального инструмента фармакотерапии и фармакопрофилактики указанного синдрома, прежде всего стратегии мембранопротекции. Особое внимание при этом уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препарата Лиры

(цитиколин) — средства с уникальными клинико-фармакологическими свойствами, которые позволяют реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейро- и геропротекторной фармакотерапии при нарушениях мозгового кровообращения. Подробно рассмотрены механизмы действия, клиническая эффективность Лиры (цитиколина), характеристики безопасности и рекомендации по практическому применению препарата.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция; синдром умеренных когнитивных расстройств; сосудистая патология головного мозга; цитиколин

S.G. Burchinsky

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Strategy of membrane protection in pharmacotherapy of vascular cognitive impairment

Abstract. The article considers modern views on the problem of vascular cognitive dysfunction, in particular, on the nature and options of treatment of mild cognitive impairment syndrome as one of the most common forms of cognitive decline in the elderly and senile patients. From this point of view, the requirements for the selection of the optimal pharmacological tool for pharmacotherapy and pharmacoprophylaxis of this syndrome, especially the strategy of membrane protection, are analyzed. Particular attention is paid to the mechanisms of action

and features of clinical use of Lira (citicoline) — a drug with unique clinical and pharmacological properties that allow implementing a strategy of pathogenetically sound neuro- and geroprotective pharmacotherapy in cerebrovascular disorders. Mechanisms of action, clinical efficacy of Lira (citicoline), safety characteristics and recommendations for practical use of the drug are considered in detail.

Keywords: cognitive dysfunction; mild cognitive impairment syndrome; cerebrovascular pathology; citicoline

UDC 616.832.522

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221960>H. V. Palahuta¹, O. Ye. Fartushna²¹Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod, Ukraine²Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

The role of magnetic resonance imaging of muscles in the differential diagnosis of certain forms and subtypes of limb-girdle muscular dystrophy: case analysis

Abstract. *Limb-girdle muscular dystrophy is a genetically heterogeneous group of disorders that are characterized by slowly progressing muscle weakness and presents a diagnostic problem in the neurological practice. The combination of clinical, radiological, and laboratory methods of examination plays an important role in referring the patient to genetic counseling and making the correct diagnosis. Magnetic resonance imaging of muscles is increasingly used to give clues in the primary muscle damage diagnosis, based on specific patterns of muscle lesion. The article provides two clinical cases as an example of an integrated approach to the diagnosis of progressive muscular dystrophy using genetic analysis and magnetic resonance imaging of muscles.*

Keywords: *magnetic resonance imaging of muscles; limb-girdle muscular dystrophy; genetics; specific patterns of muscle damage*

Background

Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) is an umbrella term given to a diverse group of highly heterogeneous, rare, autosomal neuromuscular disorders with many subtypes categorized by disease genes and inheritance. It is caused by mutations in more than 25 genes that encode numerous components of the myofiber, contractile apparatus, nuclear lamina, sarcolemma, or the cytoplasm. LGMD usually manifests itself in the proximal muscles around the hips and shoulders, causes weakness of the proximal muscles of the shoulder and pelvic girdle.

Currently, LGMD has more than 30 different subtypes, associated with specific gene loci, which manifest themselves by crossed and heterogeneous phenotypes [1, 2]. Considering the genetic and phenotypic heterogeneity of this pathology, LGMD should be considered in almost all patients who complain of primary muscle weakness.

Typical clinical manifestations of limb-girdle muscular dystrophy are gait disturbances (waddling gait, so-called duck-like gait). Waddling gait is an exaggerated alternation of lateral

trunk movements with an exaggerated elevation of the hip, suggesting the gait of a duck. Affected individuals may have not only an unusual gait, such as waddling or walking on the balls of their feet, but may also have difficulty running, hyperlordosis in the lumbar spine, winged shoulders, a symptom of flabby arms, muscular hypotonia with hypotrophy, and tendon hyporeflexia that is equal to muscle weakness. LGMD patients may need using their arms to press themselves up from a squatting position because of their weak thigh muscles. As the condition progresses, people with limb-girdle muscular dystrophy may eventually require a wheelchair. Increased levels of creatine phosphokinase (CK) are observed in blood plasma.

There are two major groups of LGMDs. The classification of LGMD into autosomal dominant forms — LGMD-D (or LGMD1 according to the old classification) and autosomal recessive forms — LGMD-R (LGMD2 according to the old classification) is supplemented by a classification based on the involved proteins and major genetic defects [3]. Dominant forms are less common than recessive [4].

The prevalence of LGMD is unknown, but estimates range from one in 14,500 to one in 123,000 and depend on its subtype and geography [5]. It is difficult to determine the prevalence of LGMD because of the variety of its features that is commonly overlapping with other muscle disorders. LGMD is the fourth most common muscular dystrophy after dystrophinopathies, myotonic dystrophy, and facioscapulo-humeral dystrophy.

Various forms of LGMD may be inherited as autosomal dominant or recessive traits. There are currently recognized eight subtypes of LGMD1 (A–H), and LGMD2 has 17 subtypes (A–Q). The major amount of LGMD is inherited by autosomal recessive type, and only about 10 % are autosomal dominant forms. Autosomal dominant and autosomal recessive forms of LGMD are equally found in men and women. Most recessive cases of LGMD are caused by calpainopathy, dysferlinopathy, and sarcoglycanopathy [6, 7].

The age at onset, severity, and progression of symptoms of these subtypes may vary greatly from case to case, even among individuals in the same family. The onset age also varies among different mutations and ranges from 1 to 50 years. Signs and symptoms may first appear at any age and generally worsen with time, although in some cases they remain mild. In some patients, LGMD may be asymptomatic. LGMD varies among families and family members with the same mutation. In general, patients with autosomal dominant LGMD have a later onset and slower course than those with autosomal recessive type. The increase in creatine kinase is not as significant in autosomal dominant LGMD as in autosomal recessive forms.

The differential diagnosis of LGMD includes facioscapulo-humeral muscular dystrophy, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, congenital muscular dystrophy, polymyositis, myotonic, myofibrillar, distal and metabolic myopathy, collagen VI-related disorders and dermatomyositis, endocrine myopathies, storage diseases (in particular, Pompe disease), progressive muscular dystrophy, Leyden-Möbius muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, and inflammatory myopathies (dermato-/polymyositis).

The purpose was to provide a detailed presentation of two clinical cases of patients with limb-girdle muscular dystrophy as an example of an integrated approach to the diagnosis of progressive muscular dystrophy using comprehensive clinical, genetic, and neuroimaging analysis.

Materials and methods

The materials and methods of this study were reported previously in detail [8]. Briefly, all study participants were admitted to the Department of Neurology of the Uzhhorod National University, Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology (Uzhhorod, Ukraine). Clinical history, 12-lead electrocardiogram, blood testing, muscle magnetic resonance imaging (MRI) were obtained for all study participants. Limb-girdle muscular dystrophy was determined according to criteria of the American Academy of Neurology and the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, which were endorsed by the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, the Child Neurology Society, the Jain Foundation, and

the Muscular Dystrophy Association [9], and 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies — Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017 [3], and was confirmed by the genetic analysis and neuroimaging. For all identified variants of LGMD, gene mapping was performed on a specific chromosome. For some variants of LGMD, the main types of pathological mutations and protein expression products were identified. Parametric and non-parametric statistical methods were applied.

Results and discussion

The list of genes for LGMD screening is too large, and it is more suitable to apply the targeted next-generation sequencing (NGS) panels, which should include any gene that so far has been associated with the clinical picture of LGMD.

Along with the standard methods of diagnosing muscle pathology that have been in the practice of neurologists for a long time (electromyography, biopsy), the role of MRI is critical. It is used to identify or assess the degree of dystrophic changes in the muscles, which were defined as a “replacement of skeletal muscles with the fat tissues, detected on standard T1-weighted axial images”. In recent decades, MRI has become crucial for the diagnosis of soft tissue diseases. Its value has been convincingly proven in hereditary and inflammatory neuromuscular diseases. In addition to neurological and neurophysiological researches, muscle MRI is a valuable diagnostic tool that allows assessing the degree and, more importantly, narrowing the diagnostic search in the most difficult-to-treat cases, especially muscle diseases [3, 10–12]. MRI of the lower extremity muscles is a reliable non-invasive tool for diagnosing and assessing the progression of neuromuscular diseases, showing specific patterns of muscle damage in many myopathies [14, 15].

MRI helps differentiate specific forms and subtypes of LGMD, assess the severity and distribution of muscle involvement, and, therefore, determine the specific features in many forms of the disease [16, 17]. The change in the hyperintense signal is observed in the affected muscles when performing T1-weighted (T1W) scanning. MRI studies have shown damage to the certain muscle groups in the lower extremities, depending on the type and subtype of LGMD.

For example, patients with LGMD2A show marked involvement of the hip adductor, patellar tendon, and medial head, while the function of the tailor’s muscle is preserved, and imaging shows the involvement of the plantaris muscle, vastus medialis, and biceps femoris [18]. Patients with LGMD2B may have a variable MRI pattern, mainly involving the adductor, quadriceps, and tibialis muscles, with relative preservation of the tailor’s and gracilis muscles [19]. The calf muscle is predominantly affected in Miyoshi myopathy, lesions of the gluteal muscles, anterior and posterior thigh muscles are more typical for patients with the LGMD phenotype. Patients with sarcoglycanopathy do not show any significant difference like muscle damage on MRI. The adductors and gluteal muscles are more likely to be affected at the very early stage of the disease that commonly manifested itself by damage to the vastus lateralis muscle. The long ad-

ductor muscle may show some intact areas, with complete or relatively intact tibialis posterior and flexor digitorum longus muscles. Relative hypertrophy of the sartorius and the gracilis muscles may be detected [19]. Patients with LGMD2D had more severe MRI changes in anterior vs posterior thigh muscles. Muscle tissue in patients with LGMD2I who have mutation in the fukutin-related protein gene is characterized by a pattern of fatty infiltration and edema on the MRI of the vastus intermedius and vastus medialis muscles [20].

In the article, we present two clinical cases in patients who are receiving treatment at the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology in Uzhhorod (hereinafter, Center). Modern diagnostic methods, including muscle MRI and genetic counseling, were used in both patients.

Clinical case 1

Patient 1, 31 years old. She has been under the supervision in the Center for 3 years with complaints about feeling of weakness and tightness in the legs (predominately thighs), gait disturbances, difficulty getting up from a chair and climbing stairs.

From the anamnesis morbi: considers herself ill for the last 12 years, when she began to feel weakness in legs. The weakness increased gradually. With time, the pain in the lower extremities appeared, it became difficult to walk (last 5–7 years), get up from a chair. Difficulty climbing stairs, raising arms (during combing) appeared and increased during the last 3 years. Family history: no known hereditary pathology.

Neurological status. The speech is clear. The face is symmetrical, the tongue is medial. Swallowing is not affected. The pharyngeal reflex is preserved. The mobility of the soft palate during phonation is preserved. Tendon reflexes from the hands are preserved, patellar tendon reflex is absent, Achilles reflexes are with foot clonus. There is hypotonia of the muscles of the lower extremities. Atrophy-hypotrophy was not detected (the measurements of the shin: right and left 33 cm, thighs: right and left 44 cm). Muscle strength in the lower extremities was up to 3.0 points (proximal), 4.0 points distally, in the hands — up to 4.0 points (proximal). Sensitivity is not impaired. Standing on the toes is not impaired while standing on the heels is difficult. A Gowers' sign is positive. The patient has waddling gait.

Laboratory and instrumental examination results. CK 929.0, ALT 52.0, AST 47.0. Chest X-ray, echocardiography, spirometry, spirometry, cardiological examination are with no detected pathology. Genetic analysis of alpha-galactosidase is negative. MRI of the lumbar spine shows hyperlordosis and a perineural (Tarlov) cyst at S2 level. EMG: no pathology detected in the motor and sensory fibers of the upper and lower extremities; test of neuromuscular transmission— myasthenic block was not detected; EMG signs of generalized, myopathic type, lesions with a predominance in the lower extremities are more proximal. MRI of the pelvic girdle muscles was performed using T1-, T2-weighting and STIR-sequence, following muscles are intact on both sides: m.rectus femoris, m.sartorius, m.gracilis, m.biceps femoris, caput breve; bilateral subtotal adipose tissue replacement of the anterior and posterior thigh muscle fibers was detected, as well as atrophic changes with adipose tissue replacement

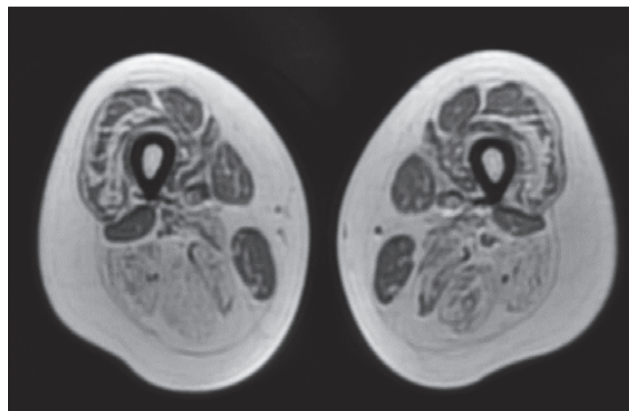


Figure 1. MRI of the thighs. T1W. Bilateral degenerative changes mainly of the anterior and posterior muscle groups



Figure 2. MRI of the legs. T1W. Bilateral degenerative changes of the calf muscle

of the posterior shin muscles bilaterally, stage 1–3 on the Mercuri and Fischer scales (Fig. 1, 2).

The patient was examined by a rheumatologist, as a result, inflammatory myopathies — polymyositis and dermatomyositis — were excluded. During genetic counseling, NGS was performed. A mutation in the calpain-3 (CAPN3) gene was detected in a homozygous state. The CAPN3 gene is associated with the autosomal recessive LGMDR1 (LGMD2A according to the old classification).

Clinical case 2

Patient 2, 23 years old. She visited outpatient clinic for a year with complaints of weakness in the arms, more on the right, inability to raise arms above the head, thinning of the right arm, asymmetry of facial muscles, difficulty walking, difficulty getting out of bed.

From the anamnesis: the patient has been ill since she was about 10 years old when she began to notice the asymmetry of the face on the left and tightening of the lips. In 2015, after childbirth, she began to notice weakness and thinning of the right arm (shoulder/forearm) that has progressed over several months, the weakness in the left arm appeared. Over the past year, the weakness in the upper extremities increased significantly, especially on the right, the patient noted difficulty to get out of bed, inability to raise her arms above the chest. Family history: without hereditary pathology.

Neurological status. The speech is clear. The face is asymmetrical, hypotrophy of facial muscles on the left, patient cannot pucker her lips. Swallowing is not disturbed. The pha-

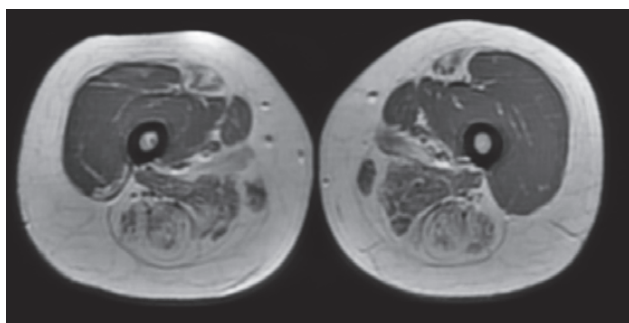


Figure 3. MRI of the thighs. T1W. Bilateral degenerative changes mainly of the medial and posterior muscle groups

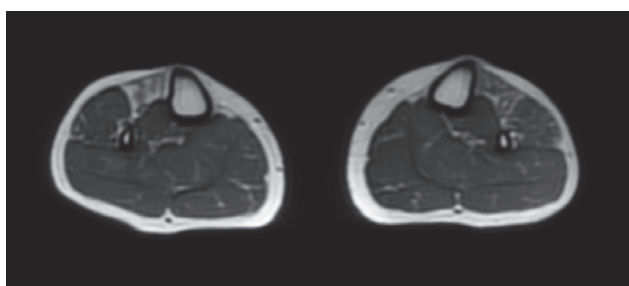


Figure 4. MRI of the legs. T1W. Bilateral (more right) degenerative changes of the tibialis anterior muscle

ryngeal reflex is preserved. Tendon reflexes from the hands are torpid, D = S, patellar and Achilles are restored. Hypotrophy of the right shoulder girdle muscles, winged scapula. Hypotonia of the muscles of the upper extremities, more on the right. Muscle strength in the extremities: in the hands proximally — to 2.0 points, distally — to 3.0 points; in the extensors of the right foot — up to 3 points. Standing on the toes is preserved, on the heels is not possible. A Gowers' sign is negative.

Laboratory and instrumental examination results. CK 834.0, ALT — 32.3, AST — 30.4. Chest X-ray, echocardiography, spirometry and spirometry, cardiographic examination — without pathology. Genetic analysis of alpha-galactosidase deficiency is negative. Consulted by a cardiologist — sinus arrhythmia. ENMG: signs of the reorganization of ABM on myopathic type mainly in the upper extremities, more proximal departments, with a slight asymmetry more on the right. Spontaneous activity is absent (fibrillation and fasciculation potentials were not obtained). MRI of the pelvic, shoulder, and girdle muscles was performed using T1-, T2-weighting, and STIR-sequence: atrophic changes of the upper shoulder girdle muscles, on the right: m.trapezius, semispinalis capitis et cervicis, m.serratus anterior, supraspinalis capitis et cervicis were found; atrophic changes due to the replacement of adipose tissue fibers of the thigh muscles, mainly the posterior and medial groups; the anterior group of thigh muscles was almost intact. Atrophic changes in the tibialis anterior muscle are noted; stage 2–3 on the Mercuri and Fischer scales (Fig. 3, 4).

Patient underwent genetic counseling, the NGS panel was used. The diagnostic search included the gene of facioscapulohumeral muscular dystrophy, taking into account the asymmetry of the lesion. The carrier of the SGCG gene in the heterozygous state was detected. The

SGCG gene is associated with the autosomal recessive LGMDR5 (LGMD2C according to the old classification) — γ -sarcoglycanopathy.

Conclusions

Thus, given the clinical heterogeneity of progressive muscular dystrophies, the diagnosis should be based on both additional methods and, of course, the clinical picture of the disease. Taking into account our experience, patients with myopathy syndrome require a comprehensive clinical and diagnostic approach, including the involvement of related specialists. It is necessary to conduct a complete clinical and biochemical examination, including determination of the level of CK, ALT, AST. The results of laboratory tests need to be carefully compared with the results of clinical and instrumental examination, in particular with the data of ENMG and MRI of muscles. Clinical use of muscle MRI and ENMG helps in the early diagnosis of progressive forms of muscular dystrophies that will allow for timely treatment and rehabilitation measures in the future.

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

Additional information

Role of the funding source — none

Disclosures — none

Author contributions: H.V. Palahuta — study concept and design, data acquisition, statistical analysis, interpretation of the data, literature overview, critical revision of the manuscript for important intellectual content; O.Ye. Far-tushna — literature overview, statistical analysis, interpretation of data, article concept, and design, drafting the article, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

References

1. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014. Vol. 33. P. 1-12.
2. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р., Евтушенко О.С., Евтушенко И.С. Нейромышечные заболевания у детей: монография. Донецк: Изд-во «Ноулидж» (донецкое отделение), 2014. 218 с.
3. Straub V., Murphy A., Udd B. LGMD workshop study group 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies — Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March, 2017. *Neuromuscul. Disord.* 2018. Vol. 28. P. 702-710.
4. Mahmood O.A., Jiang X.M. Limb-girdle muscular dystrophies: where next after six decades from the first proposal (Review). *Mol. Med. Rep.* 2014. Vol. 9. P. 1515-1532.
5. Liewluck T., Milone M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle & Nerve.* 2018. Vol. 58, № 2. P. 167-177.
6. Magri F., Nigro V., Angelini C. et al. The Italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features,

and differential diagnosis. *Muscle & Nerve* [Internet]. 2017. Vol. 55. P. 55-68.

7. Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract. Neurol.* 2009. Vol. 9, № 6. P. 314-323.

8. Palahuta H.V., Smolanka V.I., Dutka I.Yu. The diagnostic role of magnetic resonance imaging of muscles in neuromuscular diseases: scientific review and personal observation. *International Neurological Journal.* 2019. Vol. 1, № 103. P. 10-14.

9. Narayanaswami P., Weiss M., Selcen D. et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology.* 2014. Vol. 83, № 16. P. 1453-1463.

10. Влодавець Д.В., Казаков Д.О. Діагностическіе можливості магнітно-резонансної томографії м'язів при нервно-м'язевих захворюваннях. *Неврологічний журнал.* 2014. № 3. С. 4-12.

11. Carlier P.G., Marty B., Scheidegger O., Loureiro de Sousa P., Baudin P., Snezhko E., Vlodavets D. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials (part I). *Neuromuscular Diseases.* 2016. Vol. 4. P. 10-20.

12. Carlier P.G., Marty B., Scheidegger O., Loureiro de Sousa P., Baudin P., Snezhko E., Vlodavets D. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy as an outcome measure for clinical trials (part II). *Neuromuscular Diseases.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 11-29.

13. Tasca G., Monforte M., Iannaccone E. et al. Muscle MRI in female carriers of dystrophinopathy. *European Journal of Neurology.* 2012. Vol. 19, № 9. P. 1256-1260.

14. Lovitt S., Moore S.L., Franklin A., Marden F.A. The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clinical Neurophysiology.* 2006. Vol. 117. P. 486-495.

15. Mercuri E., Clements E. et al. Muscle magnetic resonance imaging involvement in muscular dystrophies with rigidity of the spine. *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67, № 2. P. 201-208.

16. Wattjes M.P., Kley R.A., Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur. Radiol.* 2010. Vol. 20. P. 2447-2460.

17. Ten Dam L., Van der Kooij A.J., Van Watteringen M. et al. Reliability and accuracy of skeletal muscle imaging in limb girdle muscular dystrophies. *Neurology.* 2012. Vol. 79. P. 1716-1723.

18. Richard I., Hogrel J.Y., Stockholm D., Payan C.A., Fougere F., Calpainopathy Study Group, et al. Natural history of LGMD2A for delineating outcome measures in clinical trials. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016. Vol. 3, № 4. P. 248-265.

19. Jin S., Du J., Wang Z., Zhang W., Lv H., Meng L. et al. Heterogeneous characteristics of MRI changes of thigh muscles in patients with dysferlinopathy. *Muscle & Nerve.* 2016. Vol. 54, № 6. P. 1072-1079.

20. Tasca G., Monforte M., Diaz-Manera J. et al. MRI in sarco-glycanopathies: a large international cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018. Vol. 89, № 1. P. 72-77.

Received 06.08.2020

Revised 25.08.2020

Accepted 15.10.2020 ■

Палагута Г.В.¹, Фартушна О.Є.²

¹Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, м. Ужгород, Україна

²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Роль магнітно-резонансної томографії м'язів у диференційній діагностиці окремих форм та підтипів кінцівково-поясної м'язової дистрофії: аналіз клінічних випадків

Резюме. Кінцівково-поясна м'язова дистрофія — це генетично гетерогенна група м'язових порушень, що характеризуються повільно прогресуючою м'язовою слабкістю. Ця рідкісна патологія становить діагностичну проблему в практиці лікаря-невролога. Комбінація клінічних, рентгенологічних і лабораторних методів обстеження має велике значення при направленні хворого на генетичну діагностику та постановці правильного діагнозу. Магнітно-резонансна томографія м'язів все частіше використовується,

щоб надати підказки в діагностиці первинного ураження м'язів, ґрунтуючись на специфічних паттернах їх ураження. У статті наводиться приклад комплексного підходу до діагностики прогресуючих м'язових дистрофій із застосуванням генетичного аналізу та магнітно-резонансної томографії м'язів.

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія м'язів; кінцівково-поясна м'язова дистрофія; генетика; специфічні патерни ураження м'язів

Палагута А.В.¹, Фартушна Е.Е.²

¹Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, г. Ужгород, Украина

²Украинская военная-медицинская академия, г. Киев, Украина

Роль магнітно-резонансної томографії м'язів у диференціальній діагностиці окремих форм та підтипів кінцівково-поясної м'язової дистрофії: аналіз клінічних випадків

Резюме. Конечностно-поясная мышечная дистрофия — это генетически гетерогенная группа нарушений, которые характеризуются медленно прогрессирующей мышечной слабостью. Эта редкая патология представляет диагностическую проблему в практике врача-невролога. Комбинация клинических, рентгенологических и лабораторных методов обследования играет большую роль при направлении больного на генетическую диагностику и постановке правильного диагноза. Магнитно-резонансная томография мышц все чаще

используется, чтобы дать подсказки в диагностике первичного поражения мышц, основываясь на специфических паттернах их поражения. В статье приводится пример комплексного подхода к диагностике прогрессирующих мышечных дистрофий с применением генетического анализа и магнитно-резонансной томографии мышц.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография мышц; конечностно-поясная мышечная дистрофия; генетика; специфические паттерны поражения мышц

Stinear C.M.¹, Lang C.E.³, Zeiler S.⁴, Byblow W.D.²

¹Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

²Department of Exercise Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

³Physical Therapy, Occupational Therapy and Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Достижения и проблемы реабилитации после инсульта

Резюме. Инсульт остается основной причиной инвалидности у взрослых, и неуклонно растет спрос на проведение реабилитационных мероприятий после инсульта. Чтобы удовлетворить этот спрос и улучшить результаты лечения пациентов, необходимо улучшить подходы к постинсультной реабилитации. В нескольких крупных исследованиях, которые были сфокусированы на восстановлении двигательных функций, сообщается об улучшении этих функций, но в большинстве исследований степень улучшения в основной и контрольной группах была одинаковой. Эти результаты могут свидетельствовать как об отсутствии дополнительных преимуществ от применения изучаемых вмешательств, так и о многочисленных проблемах, связанных с дизайном и проведением крупных исследований реабилитации после инсульта. Стратегии улучшения качества этих исследований включают новые подходы к отбору пациентов, контрольных вмешательств и конечных точек. Хотя исследования, посвященные реабилитации, свидетельствуют о необходимости улучшения этих мер, применение реабилитационных мероприятий в клинической практике продолжает оказывать благоприятный эффект на восстановление функциональной независимости пациента после инсульта.

Введение

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидности [1]. Хотя уровень смертности от инсульта снижается, число людей, живущих с последствиями инсульта, увеличивается ввиду прироста и старения населения [1]. Увеличение числа выживших после инсульта приводит к возрастанию потребности в проведении реабилитационных мероприятий. Для того чтобы специалисты-реабилитологи могли эффективно удовлетворить этот спрос, необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по улучшению реабилитационных мероприятий в клинической практике. Из РКИ, проведенных за последние 5 лет, можно извлечь много полезной информации.

Целью данного обзора является критическая оценка исследований по реабилитации после инсульта и определение путей дальнейшего повышения качества таких исследований. Данный обзор посвящен исследованиям постинсультной реабилитации двигательных функций, поскольку двигательные расстройства у пациентов с инсультом наиболее распространены [2, 3] и являются предметом большинства исследований по реабилитации после инсульта. В исследованиях, включенных в данный обзор, для улучшения эффективности тради-

ционных методов лечения были использованы тренировки, новые технологии, фармакологические методы и нейромодуляция.

Реабилитация двигательных функций после инсульта

В табл. 1 представлены основные характеристики и результаты 15 исследований, обсуждаемых в данном обзоре, которые сгруппированы по типу вмешательства (панель 1). В большинстве исследований принимали участие пациенты в острой и подострой стадиях инсульта (панель 1, табл. 2), и во всех исследованиях сообщалось об улучшениях как в основной, так и в контрольной группе. Однако результаты 14 из 15 исследований были нейтральными, поскольку между группами не было статистически достоверных различий по первичной конечной точке (панель 1). В единственном исследовании, в котором были получены положительные результаты (CARS), применялось внутривенное введение Церебролизина в течение 72 часов после инсульта [13]. Церебролизин — это нейропептидный препарат, который оказывает положительное влияние на моторную функцию верхних конечностей (панель 2). Средний балл по результатам теста двигательной активности

руки (Action Research Arm Test) через 90 дней после инсульта в основной группе был выше, чем в контрольной. И хотя в последующем аналогичном исследовании [28] не удалось воспроизвести вышеуказанный результат, метаанализ продемонстрировал положительные эффекты Церебролизина на показатели по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней после инсульта [29]. Этот результат указывает на то, что применение Церебролизина способствует улучшению исхода ишемического инсульта.

В четырех РКИ оценивались эффекты применения комплекса тренировок в острой и ранней подострой стадиях инсульта (табл. 1).

В исследовании AMOBES принимали участие пациенты в острой стадии инсульта, и было продемонстрировано, что дополнительная физиотерапия, направленная на уменьшение осложнений, связанных с иммобилизацией пациента, имела такие же преимущества при поражении верхних и нижних конечностей, как и физиотерапевтические процедуры в более низких дозах [6]. В остальных трех РКИ принимали участие пациенты в ранней подострой стадии инсульта. Было установлено, что нервно-мышечная электростимуляция [5], функциональные силовые тренировки [7] и целевые тренировки [4] имели такие же преимущества в плане функциональной активности верхних конечностей, как и стандартные методы ведения пациентов с инсультом. В исследовании EXPLICIT было продемонстрировано, что модифицированная двигательная терапия, индуцированная ограничениями, привела к нарастанию объема движений в верхних конечностях в первые 12 недель после инсульта, но это преимущество не сохранялось к 26-й неделе [5]. Поскольку первичная конечная точка не определялась и к концу исследования наблюдалось улучшение одинаковой степени как в основной, так и в контрольной группе, результаты этого исследования были расценены как нейтральные.

В пяти исследованиях изучались эффекты применения различных современных технологий у пациентов в подострой и хронической стадиях инсульта. В исследованиях EVEREST [8], VIRTUES [9] и в работе Adie и соавт. [10] изучали влияние виртуальной реальности и видеоигр на двигательную способность верхних конечностей во время подострой стадии инсульта, а Cramer и соавт. [12] исследовали эффекты телереабилитации по сравнению с клинической терапией нарушений функций верхних конечностей в подострой и хронической стадиях инсульта. В исследовании RATULS изучали влияние роботизированной терапии на двигательную функцию верхних конечностей у пациентов с инсультом в хронической стадии [11]. Все эти исследования демонстрируют возможность широкого применения вышеуказанных технологий и сообщают о преимуществах, аналогичных преимуществам комплексов восстановительных мер [8] или традиционной терапии (табл. 1) [9–12].

В трех исследованиях, включая ранее упомянутое исследование CARS, изучались эффекты фармакологической терапии в острой и ранней подострой стадиях

(табл. 1) [13]. Лечение моноклональными антителами не дало дальнейшего увеличения скорости ходьбы через 90 дней, которое отличалось бы от результатов, наблюдаемых у пациентов в группе плацебо [14]. Аналогично, в исследовании DARS изучались эффекты применения карбидопы/леводопы перед сеансами двигательной терапии, и было установлено, что процент участников, которые сообщали о восстановлении способности передвигаться самостоятельно, был одинаковым в группах лечения и плацебо [15].

В трех исследованиях изучались эффекты нейромодуляции в виде электрической стимуляции глотки (STEPS) [17], электрической эпидуральной стимуляции (EVEREST) [16] и повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (NICHE) на ранней подострой и хронической стадии инсульта (табл. 1) [18]. В исследованиях EVEREST и NICHE стимуляция сочеталась с физиотерапией [16, 18]. Хотя результаты этих исследований были нейтральными, они иллюстрируют возможность использования нейромодуляции в многоцентровых исследованиях. В исследованиях EVEREST и NICHE провели вмешательство в течение 6 недель в хронической стадии [16, 18], и в исследовании STEPS провели три сеанса стимуляции в ранней подострой стадии [17]. Возможность увеличения продолжительности вмешательства в ранней подострой стадии следует изучить в будущих исследованиях.

Нейтральные результаты всех исследований, кроме одного, могут указывать на то, что изучаемые вмешательства имели те же преимущества, что и стандартная помощь при инсульте (в случае тренировок или применения новых технологий), или не приносили дополнительной пользы при их применении в дополнение к стандартным вмешательствам (в случае нейромодуляции или лекарственной терапии). Нейтральные результаты РКИ реабилитации после инсульта могут также быть следствием особенностей дизайна и хода этого исследования.

Улучшение исследований реабилитации после инсульта

Дизайн, ход РКИ реабилитации после инсульта и их отчетная часть являются важными компонентами, и в настоящее время формируется консенсус касательно наиболее оптимальных способов решения каких-либо проблем, связанных с ними [30]. Вовлечение пациентов в работу над дизайном исследования может повысить релевантность исследования и его результатов [31, 32]. Дальнейшие предложения по улучшению РКИ реабилитации после инсульта описаны ниже и обобщены в панели 3.

Точность и сокрытие распределения участников

Проведение реабилитационных мероприятий стандартным и слепым методом — сложный и трудоемкий процесс [33]. Тренировки и применение новых технологий требуют индивидуального подхода к каждому пациенту, и их сложно стандартизировать. В некоторых

исследованиях данная проблема была устранена путем составления подробных протоколов лечебных и контрольных вмешательств, а также программ обучения терапевтов [4, 5, 7, 11, 12], но эти протоколы неприменимы для других аналогичных исследований [6, 8, 10]. При проведении реабилитационных мероприятий, эффективность которых изучается в исследовании, возникает проблема выбора времени их осуществления с учетом занятий в рамках стандартной программы реабилитации. Хотя этот аспект может не иметь значения в плане применения некоторых лекарственных средств, он может быть значимым при проведении других реабилитационных мероприятий. Например, анализ по протоколу был проведен у менее чем 10 % участников исследования DARS из-за низкой точности времени лечения и терапевтической дозы [34], что могло способствовать нейтральному результату этого исследования. Использование контрольного списка TIDieR [35] или системы спецификации реабилитационных мероприятий [36] улучшит отчетность касательно экспериментальных и контрольных вмешательств, а также повысит воспроизводимость исследований.

Соккрытие группового распределения также может быть затруднено. Для сохранения слепого метода проведения исследования можно сделать так, чтобы плацебо лекарственных средств выглядели так же, как активное вещество, и в исследованиях, в которых применяется нейромодуляция, для контрольной группы можно разработать мнимые вмешательства, симулирующие нейромодуляцию. Но использовать слепой метод исследования при применении тренировок и новых технологий возможно редко ввиду физической природы этих вмешательств. Только в исследованиях, в которых изучались лекарственные препараты [13, 15] и неинвазивная нейромодуляция [17, 18], удавалось провести слепое распределение групп. Во всех 15 рассмотренных исследованиях пытались скрыть распределение групп от экспертов, ответственных за сбор данных результатов исследования. В семи исследованиях сообщается об успешности такого сокрытия [4, 5, 7, 8, 10, 11, 18] и в четырех — о его невозможности [4, 7, 10, 11]. Улучшение и оценка точности вмешательств и сокрытие распределения групп способны улучшить качество исследований, хотя эти действия могут потребовать дополнительных человеческих ресурсов.

Контрольные вмешательства и доза

Экспериментальные исследования часто оценивают в сравнении с так называемыми традиционными, стандартными или обычными методами оказания помощи пациенту. Эти дескрипторы представляют собой разнородную группу методов лечения, которые различаются в разных странах, плохо описаны в литературе [37], и их трудно сравнивать в РКИ. Выбор подходящих контрольных вмешательств затруднен из-за недостатка знаний об их активных составляющих [37–39]. Дозы экспериментальных и контрольных вмешательств также могут быть ограничены временем и ресурсами. Доза и интенсивность физиотерапии могут различаться в группах лече-

ния и контрольной группе и могут применяться вместе с так называемой обычной реабилитационной терапией, что еще больше усложняет интерпретацию результатов.

Во всех 15 рассмотренных исследованиях сообщались планируемые дозы экспериментальных и контрольных вмешательств, и их применяли во всех испытаниях, за исключением AMOBES [6], EXPLICIT [5] и исследования Ромею и соавт. [7]. Обнаделяет, что запланированная интенсивность вмешательств была согласована между экспериментальной и контрольной группами в семи исследованиях с применением новых технологий [8–12] и тренировок [4, 7]. В трех исследованиях с применением тренировок в основной группе планировалась их более высокая интенсивность, чем в контрольной [4–6]. В большинстве из четырех исследований с применением тренировок в основной и контрольной группах тренировки проводились с более низкой интенсивностью, чем рекомендовано в клинических руководствах (3,75–10,00 ч в неделю) [40, 41]. Все проводимые экспериментальные и контрольные вмешательства продемонстрировали одинаковые результаты, даже если в каких-то случаях интенсивность вмешательств была выше.

В большинстве исследований в дополнение к экспериментальному или контрольному вмешательству применяли традиционные методы лечения. Стандартные методы лечения, применяемые участниками во время исследования, не описывались и не оценивались в трех исследованиях с применением тренировок [6, 7, 39], в двух исследованиях с применением новых технологий [10, 11], в одном исследовании применения лекарственных препаратов [13] и в двух исследованиях с применением нейромодуляции [17, 18]. Таким образом, в этих исследованиях могут быть важные неучтенные межгрупповые различия. Что касается оставшихся семи исследований, то в четырех из них в контрольной группе объем лечения намеренно был таким же, как и в основной [8, 9, 12, 16], в одном исследовании в контрольной группе объем лечения намеренно был меньше, чем в основной [4], в одном — непреднамеренно больше [15] или меньше [14], чем в основной группе. Следует избегать возникновения неизвестных и непреднамеренных различий, которые могут затруднить интерпретацию результатов и ограничить возможности сравнения исследований.

Отчетность об объеме проведенных вмешательств и обычных лечебных мероприятий, выполненных участникам во время РКИ, может улучшить прозрачность будущих испытаний. Решение о том, как лучше всего сообщать об объеме физиотерапии, является сложной задачей, учитывая, что доза имеет несколько переменных (например, повторения, интенсивность терапии и ее повторения на единицу времени, общее время активной терапии и частота сеансов терапии). Переменные дозы, которые необходимо контролировать и сообщать, будут варьировать в зависимости от активных компонентов вмешательства (например, объем упражнений во время тренировок, направленных на решение конкретных задач, по сравнению с кардиореспираторными упражнениями требует других переменных) и должны быть определены заранее.

Таблица 1. Резюме мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований по оценке реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательных функций

Исследование	Кол-во центров, где проводилось исследование, и их локализация	Набор пациентов после инсульта	№, возраст в годах; кол-во мужчин среди исследуемых	Оценка исходной степени тяжести	Вмешательство	Контроль	Первичная конечная точка	Основной результат
Тренировки								
ICARE; Winstein et al. (2016) [4]	7; США	Ранняя подострая стадия, в пределах 106 дней	Всего N = 361; основная группа — N = 119, 60,9 (13,7)*, 55 (46 %); контрольная группа — N = 122, 61,1 (13,1)*, 50 (41 %); контрольная группа, согласованная по дозе, — N = 120, 59,9 (10,5)*, 53 (44 %)	Верхняя конечность Шкала Фугл — Мейера*: основная группа — 41,7 (9,5); контрольная группа — 41,6 (9,5); контрольная группа, согласованная по дозе, — 41,5 (9,2)	Структурированная программа тренировок верней конечности, ориентированная на конкретные задачи, состоящая из трех занятий по 60 минут в неделю в течение 10 недель	Обычное лечение в течение 10 недель или обычная терапия за три 60-минутных сеанса в неделю в течение 10 недель	Изменение логарифмически преобразованных временных показателей теста моторной функции Вольфа через 12 месяцев после инсульта по сравнению с исходным уровнем	Нейтральный; средний (95% ДИ) логарифмически преобразованный временной показатель** теста моторной функции Вольфа снизился в обеих группах без каких-либо различий между группами: основная группа — -0,8 (от -1,0 до -0,6); контрольная группа — -0,8 (от -1,0 до -0,6); согласованная по дозе, — -0,9 (от -1,0 до -0,7)
EXPLICIT; Kwakkel et al. (2016) [5]	11; Нидерланды	Ранняя подострая стадия, в пределах 2 недель	Всего N = 159; CIMT, основная группа, — N = 29, 59,0 (14,1)*, 15 (52 %); CIMT, контрольная группа, — N = 29, 65,3 (11,4)*, 12 (41 %);	Верхняя конечность Шкала Фугл — Мейера*: CIMT, основная группа, — 42,9 (14,6); CIMT, контрольная группа, — 35,6	Подгруппа с благоприятным прогнозом — 60 минут в день модифицированной CIMT 5 дней в неделю в течение 3 недель; подгруппа с неблагоприятным	Обычное лечение 30 минут в день 5 дней в течение 3 недель	Динамика результатов теста двигательной активности руки через 5, 8, 12 и 26 недель после инсульта	Нейтральный; средний показатель теста двигательной активности руки увеличился во всех группах, и в большей степени у пациентов с благоприятным прогнозом

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
АМОВЕС; Yelnik et al. (2017) [6]	9; Франция	Острая стадия, в пределах 72 ч	NMS, основная группа, — N = 50, 58,9 (11,6)*, 14 (28 %); NMS, контрольная группа, — N = 51, 58,5 (11,8)*, 22 (43 %)	(15,0); NMS, основная группа, — 6,6 (6,9); NMS, контрольная группа, — 7,3 (7,1)	ятным прогнозом — 60 мин в день нервно-мышечной стимуляции разгибателей пальцев под действием ЭМГ 5 дней в неделю в течение 3 недель			в группе проведения вмешательства до 8 недель после инсульта. Однако этот результат не был устойчивым и не было различий между основной и контрольной группами* на 12-й и 26-й неделях после инсульта: CIMT, основная группа, 50,8 (7,4); CIMT, контрольная группа, 45,6 (15,0); NMS, основная группа, 15,9 (19,6); NMS, контрольная группа, 15,8 (19,1)
			Всего N = 104; основная группа — N = 52, 67 (61,0–75,5)*, 17 (33 %); контрольная группа — N = 51, 65 (58–78)*, 22 (43 %)	Двигательные функции Шкала Фулл — Мейера*: основная группа — 95 (2,0–28,5); контрольная группа, согласованная по дозе, — 7 (1–18)	Физиотерапия для предотвращения осложнений, связанных с неспособностью в течение 45 минут в день, не менее 5 дней в неделю, до завершения десяти сеансов в течение 14 дней или до выписки из отделения	Физиотерапия для предотвращения осложнений, связанных с неспособностью в течение 15–20 минут в день, не менее 5 дней в неделю, до завершения десяти сеансов в течение 14 дней или до выписки из отделения	Изменения двигательных функций по шкале Фулл — Мейера* увеличилось после инсульта по сравнению с исходным уровнем	Нейтральный; средний показатель по шкале Фулл — Мейера* увеличился в обеих группах, не было различий между группами: основная группа — 22,0 (12–56); контрольная группа — 27,5 (12–40)
Romey et al. (2018) [7]	3; Англия	Ранняя подострая стадия, в пределах 60 дней	Всего N = 288; основная группа — N = 145, 71,9 (12,7)*, 49 (34 %); контрольная группа, согласованная	Тест двигательной активности руки*: основная группа — 24,7 (18,9); контрольная группа, согласованная	Функциональная силовая тренировка до 1–5 часов в день, до 5 дней в неделю, в течение 6 недель в дополнение	Терапия с физической нагрузкой до 1–5 часов в день, до 5 дней в неделю, в течение 6 недель	Изменения результатов теста двигательной активности руки в конце 6-недельного периода вмешательства	Нейтральный; средний показатель теста двигательной активности руки* увеличился в обеих группах, не было различий между

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
			по дозе, — N = 143, 72,4 (12,3)*, 53 (37 %)	ванная по дозе, — 26,2 (17,4)	к стандартной терапии	в дополнение к обычному лечению	по сравнению с исходным уровнем	группами: основная группа — 9,7 (11,7); контрольная группа — 7,9 (9,2)
Новые технологии								
EVREST; Saposnik et al. (2016) [8]	14; Канада, Аргентина, Перу, Таиланд	Ранняя подострая стадия, в пределах 3 месяцев	Всего N = 141; основная группа — N = 71, 62 (13)*, 25 (35 %); контрольная группа, согласованная по дозе, — N = 70, 62 (12)*, 22 (31 %)	Спедоке- McMaster*: основная группа — 4 (3–5); контрольная группа, согласованная по дозе, — 5 (4–5)	Десять 60-минутных занятий за 2 недели с помощью видеоигр, таких как теннис, дартс, бейсбол	Десять 60-минутных занятий в течение 2 недель, таких как игра в карты, бинго и игры с мячом	Время до завершения выполнения всех пунктов по двигательной шкале Вульфа, задания для определения силы захвата и задания по переворачиванию карточек в конце 2 недель вмешательства	Нейтральный; среднее время* до завершения выполнения всех пунктов по двигательной шкале Вульфа уменьшилось в обеих группах, не было различий между группами: основная группа — 64,1 с (104,0); контрольная группа — 39,8 с (35,5)
VIRTUES; Brunner et al. (2017) [9]	5; Норвегия, Дания, Бельгия	Ранняя подострая стадия, в пределах 3 месяцев	Всего N = 120; основная группа — N = 62, 62 (23–89)*, 20 (32 %); контрольная группа, согласованная по дозе, — N = 58, 62 (41–87)*, 23 (40 %)	Тест двигательной активности руки*: основная группа — 25,8 (18,3); контрольная группа, согласованная по дозе, — 24,2 (18,6)	Тренировка верхней конечности в виртуальной реальности до 60 минут в день, до 5 дней в неделю, в течение 30 дней, в дополнение к стандартной терапии	Традиционная тренировка верхних конечностей до 60 минут в день, до 5 дней в неделю, в течение 30 дней, в дополнение к обычному лечению	Тест двигательной активности руки в конце 30-дневного периода вмешательства	Нейтральный; средний показатель теста двигательной активности руки* увеличился в обеих группах, не было различий между группами: основная группа — 37,7 (19,5); контрольная группа — 36,8 (18,8)
Adie et al. (2017) [10]	10; Великобритания	Ранняя и поздняя подострая стадия, в пределах 6 месяцев	Всего N = 235; основная группа — N = 117, 66,8 (14,6)*, 51 (44 %); контрольная группа, согласованная по дозе, — N = 118, 68,0 (11,9)*, 53 (45 %)	Тест двигательной активности руки*: основная группа — 41,2 (15,9); контрольная группа, согласованная по дозе, — 41,0 (16,6)	Тренировка с помощью видеоигр для верхней конечности до 45 минут в день в течение 6 недель в дополнение к стандартной терапии	Упражнения для верхних конечностей до 45 минут в день в течение 6 недель в дополнение к обычному лечению	Тест двигательной активности руки в конце 6-недельного периода вмешательства	Нейтральный; средний показатель теста двигательной активности руки* увеличился в обеих группах, не было различий между группами: основная группа — 47,6 (14,2); контрольная группа — 49,0 (13,6)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
RATULS; Rodgers et al. (2019) [11]	4; Великобритания	Ранняя и поздняя подострая, хроническая стадия, в пределах 5 лет	Всего N = 70; основная группа — N = 257, 59,9 (13,5)*, 101 (39 %); контрольная группа — N = 254, 62,5 (12,5)*, 101 (40 %); контрольная группа, согласованная по дозе, — N = 259, 59,4 (14,3)*, 100 (39 %)	Тест двигательной активности руки*: основная группа — 8,5 (11,9); контрольная группа, согласованная по дозе, — 8,1 (11,5); контрольная группа, согласованная по дозе, — 8,7 (11,9)	Тренировка верхних конечностей с помощью робототехники до 45 минут в день, 3 дня в неделю, в течение 12 недель, в дополнение к стандартной терапии	Обычное лечение в течение 12 недель и тренировки верхних конечностей до 45 минут в день, 3 дня в неделю, в течение 12 недель в дополнение к обычному лечению	Процент пациентов в каждой группе, у которых повысился показатель результата теста двигательной активности руки на заранее заданное количество баллов в зависимости от исходной оценки между исходным уровнем и концом периода вмешательства	Нейтральный; 103 (44 %) пациента в основной группе, 85 (42 %) пациентов в контрольной группе и 118 (50 %) пациентов в контрольной группе, согласованной по дозе, достигли первичной конечной точки при отсутствии различий между группами
Cramer et al. (2019) [12]	11; США	Ранняя и поздняя подострая, хроническая стадия, в пределах 9 месяцев	Всего N = 124; основная группа — N = 64, 62 (14)*, 14 (23 %); контрольная группа — N = 62, 60 (13)*, 20 (32 %)	Верхняя конечность Шкала Фулл — Мейера*: основная группа — 42,8 (7,8); контрольная группа — 42,7 (8,7)	18 контролируемых и 18 неконтролируемых 70-минутных терапевтических сеансов, распределенных на 6–8 недель, под наблюдением в режиме видеоконференции	118 контролируемых и 18 неконтролируемых 70-минутных терапевтических сеансов, распределенных на 6–8 недель, под наблюдением персонала	Изменения результатов оценки по шкале Фулл — Мейера через 30 дней после периода вмешательства по сравнению с исходным уровнем	Нейтральный; средний результат оценки по шкале Фулл — Мейера для верхней конечности увеличился в обеих группах, не было различий между группами; основная группа — 7,9 (6,7); контрольная группа — 8,4 (7,0)
Фармакологическое лечение								
CARS; Muresanu et al. (2016) [13]	13; Польша, Румыния, Украина	Острая стадия, в пределах 72 ч	Всего N = 208; основная группа — N = 104, 64,9 (9,8)*, 34 (33 %); контрольная группа — N = 104, 63,0 (10,6)*, 41 (39 %)	Тест двигательной активности руки*: основная группа — 0,0 (21,5); контрольная группа — 2,0 (18,0)	30 мл Церебролизина и 70 мл физиологического раствора внутривенно один раз в день в течение 21 дня и стандартная терапия	100 мл физиологического раствора внутривенно один раз в день в течение 21 дня и стандартная терапия	Изменения результатов теста двигательной активности руки через 90 дней после инсульта по сравнению с исходным уровнем	Положительный; средний результат теста двигательной активности руки* увеличился в обеих группах, в большей степени он увеличился в основной группе: основная группа — 30,7 (19,9); контрольная группа — 15,9 (16,8)

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cramer et al. (2017) [14]	30; США, Канада, Германия, Великобритания	Острая стадия, в пределах 72 ч	Всего N = 134; основная группа — N = 65, 68,2 (11,9)*, 31 (48 %); контрольная группа — N = 68, 67,1 (11,2)*, 29 (43 %)	Оценка по шкале NIHSS*: основная группа — 10 (3,19); контрольная группа — 9,5 (3,20)	Две внутривенные инфузии моноклонального антитела к миелину гликопротеину (GSK249320)	Две внутривенные инфузии плацебо	Изменения скорости ходьбы через 90 дней после инсульта по сравнению с исходным уровнем	Нейтральный; средняя скорость ходьбы* увеличилась в обеих группах, не было различий между группами: основная группа — 0,55 м/с (0,46); контрольная группа — 0,56 м/с (0,50)
DARS; Ford et al. (2019) [15]	51; Великобритания	Ранняя подострая стадия, в пределах 42 дней	Всего N = 593; основная группа — N = 308, 67,5 (13,6)*, 121 (39 %); контрольная группа — N = 285, 69,6 (12,7), 108 (38 %)*	Индекс мобильности Ривермид*: основная группа — 2,4 (2,2); контрольная группа — 2,5 (2,2)	125 мг кокарьдпы (леводопа 100 мг; карбидопа 25 мг) вводятся перорально за 60 минут до обычных сеансов двигательной реабилитации на протяжении срока до 6 недель	Плацебо перорально за 60 минут до обычных сеансов двигательной реабилитации на протяжении срока до 6 недель	Процент пациентов в каждой группе, которые сообщили о способности самостоятельно ходить на расстоянии не менее 10 м через 8 недель после рандомизации	Нейтральный; 125 пациентов (41 %) в основной группе и 127 пациентов (45 %) в контрольной группе достигли первичной конечной точки при отсутствии различий между группами
Нейромодуляционные вмешательства								
EVEREST; Levy et al. (2016) [16]	21; США	Хроническая стадия, после 4 месяцев	Всего N = 164; основная группа — N = 94, 56,4 (11,3)*, 42 (45 %); контрольная группа — N = 58, 57,4 (10,7)*, 20 (35 %)	Верхняя конечность Шкала Фугл — Мейера*: основная группа — 37,6 (6,1); контрольная группа — 37,6 (5,9)	Электростимуляция ипсилатеральной моторной коры в течение 65 часов реабилитации верхних конечностей, разделенная на 6 недель	65 часов реабилитации верхних конечностей в течение 6 недель	Процент пациентов в каждой группе, у которых оценка функции верхней конечности по шкале Фугл — Мейера улучшилась не менее чем на 4–5 баллов, а результат теста двигательной способности рук не менее чем на 0,21 балла через 4 недели после реабилитации по сравнению с исходным уровнем	Нейтральный; 32 % (95% ДИ 22–41) пациентов в основной группе и 29 % (17–41) пациентов в контрольной группе достигли первичной конечной точки при отсутствии различий между группами (точное количество пациентов не сообщалось)

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
STEPS; Bath et al. (2016) [17]	20; Дания, Франция, Германия, Испания, Великобритания	Ранняя подострая стадия, в пределах 42 дней	Всего N = 162; основная группа — N = 87, 74,0 (9,9)*, 39 (45 %); контрольная группа — N = 75, 74,9 (12,6)*, 29 (39%)	Шкала пенетрации-аспирации*: основная группа — 4,7 (2,1); контрольная группа — 4,7 (1,9)	Электростимуляция глотки с частотой 5 Гц в течение 10 минут на протяжении 3 дней подряд и стандартная терапия	Имитационная электростимуляция глотки в течение 10 минут в течение 3 дней подряд и стандартная терапия	Оценка по шкале пенетрации-аспирации проводилась с видеореографии 2 недели после третьего сеанса стимуляции	Нейтральный; средний показатель по шкале пенетрации-аспирации* улучшился (снижился) в обеих группах при отсутствии различий между группами: основная группа — 3,7 (2,0); контрольная группа — 3,6 (1,9)
NICHE; Harvey et al. (2018) [18]	12; США	Хроническая стадия, после 3 месяцев	Всего N = 199; основная группа — N = 132, 59,2 (13,3)*, 44 (33 %); контрольная группа — N = 67, 57,6 (12,7)*, 25 (37 %)	Верхняя конечность Шкала Фугл — Мейера*: основная группа — 34,0 (12,2); контрольная группа — 35,0 (12,5)	Повторная транскраниальная стимуляция с частотой 1 Гц, передаваемая через поврежденную моторную кору, перед физиотерапией верхних конечностей за 18 сеансов, распределенных по 6 недель	Имитация повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции с частотой 1 Гц, направленной на контрольную моторную кору, перед физиотерапией верхних конечностей по отношению к поражению первичную моторную кору перед физиотерапией верхних конечностей, за 18 сеансов, распределенных в течение 6 недель	Процент пациентов в каждой группе, у которых показатель функции верхней конечности по шкале Фугл — Мейера увеличился как минимум на 5 баллов через 6 месяцев после окончания периода вмешательства по сравнению с исходным уровнем	Нейтральный; 76 пациентов (67 %) основной группы и 39 пациентов (65 %) контрольной группы достигли первичной конечной точки при отсутствии различий между группами

Примечания: размер выборки составляет число рандомизированных участников исследования. Максимальные показатели: оценка двигательной функции по шкале Фугл — Мейера — 98 (показатели верхней и нижней конечностей, без рефлексов) [8]; оценка двигательной функции верхней конечности по шкале Фугл — Мейера — 66; результат теста двигательной активности руки — 57; оценка по шкале Chedoke-McMaster — 7; оценка по шкале NIHSS — 42; индекс мобильности Ривермид — 14; оценка по шкале пенетрации-аспирации — 8; CIMT — терапия движением, вызванная ограничениями; HMC — нейромышечная стимуляция; ЭМГ — электромиография; * — среднее значение и SD; ** — среднее значение и 95% ДИ; # — медиана и IQR; § — среднее значение и диапазон; ^ — медиана и диапазон.

Панель 1. Глоссарий терминологии, связанной с восстановлением и реабилитацией

Восстановление и реабилитация

Восстановление

Возвращение структуры и функций тела к состоянию, которое было до инсульта [19].

Спонтанное биологическое восстановление

Восстановление после нарушения, которое происходит в течение первых 3 месяцев после инсульта в результате эндогенных биологических процессов, а не поведенческих, фармакологических или нейромодулирующих вмешательств [20, 21].

Компенсация

Использование новых моделей движения (или поведения) в результате адаптации оставшегося нейронного субстрата. Компенсации могут быть адаптивными, что характеризуется использованием альтернативных моделей движений во время выполнения задачи, также они могут быть замещающими, что характеризуется использованием различных исполнительных механизмов или вспомогательных устройств для замены утраченных двигательных компонентов [22]. Для любого отдельного пациента восстановление двигательной способности может быть комбинацией выздоровления и компенсации [23].

Реабилитация

Вмешательства, разработанные с целью помочь человеку, перенесшему инсульт или другое инвалидирующее состояние, восстановить утраченные функции и активность, сделать максимально возможной функциональную независимость в повседневной деятельности и способствовать участию в домашней и общественной жизни.

Прогностические биомаркеры

Биологический, анатомический или физиологический показатель, связанный с различными исходами заболевания. Прогностические биомаркеры могут использоваться для отбора пациентов, у которых с наибольшей вероятностью будет определен исход после инсульта, для исследований вмешательств, направленных на изменение этого исхода [24, 25].

Биомаркеры-предикторы

Биологический, анатомический или физиологический показатель, позволяющий прогнозировать реакцию на лечение. Биомаркеры-предикторы могут использоваться для отбора пациентов, у которых польза реабилитации после инсульта будет наиболее вероятной [24, 25].

Стадии восстановления после инсульта (19)

Острейшая

0–24 ч после инсульта.

Острая

1–7 дней после инсульта.

Ранняя подострая

От 7 дней до 3 месяцев после инсульта.

Поздняя подострая

3–6 месяцев после инсульта.

Хроническая

6 и более месяцев после инсульта.

Типы вмешательств

Тренировки

Включают физическую активность в виде растяжек или выполнения упражнений или и то и другое.

Новые технологии

Включают физическую активность в контексте игр, виртуальной реальности, робототехники и телереабилитации.

Фармакологические вмешательства

Включают комбинирование лекарственной терапии со стандартным комплексом мер по ведению пациентов с инсультом.

Неромодуляционные вмешательства

Включают комбинирование электрической и магнитной стимуляции со стандартным комплексом мер по ведению пациентов с инсультом.

Терминология исследований реабилитации (26)

Первичная конечная точка

Единственное измерение, выполненное в один момент времени, которое составляет основу расчета размера выборки и последующего статистического анализа. Общий результат исследования основан на статистическом анализе первичной конечной точки.

Положительное исследование

Первичная конечная точка достоверно лучше у участников основной группы, чем у участников контрольной группы.

Нейтральное исследование

Первичная конечная точка у участников основной и контрольной групп одинакова.

Отрицательное исследование

Первичная конечная точка достоверно хуже у участников основной группы, чем у участников контрольной группы.

Таблица 2. Резюме особенностей дизайна многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований двигательной реабилитации

Исследование	Тип вмешательства	Цель вмешательства	Продолжительность вмешательства	Продолжительность исследования	Время оценки первичной конечной точки	Период наблюдения после оценки первичной конечной точки
1	2	3	4	5	6	7
Острая стадия						
AMOBES; Yelnik et al. (2017) [6]	Тренировки	Поражение верхней и нижней конечностей	2 недели	90 дней	Конец исследования; 90 дней после инсульта	Нет
CARS; Muresanu et al. (2016) [13]	Фармакологическое	Способность к двигательной активности в верхней конечности	3 недели	90 дней	Конец исследования; 90 дней после инсульта	Нет
Cramer et al. (2017) [14]	Фармакологическое	Способность к двигательной активности в нижней конечности	6 дней	180 дней	11 недель после вмешательства; 90 дней после инсульта	180 дней после инсульта
Подострая стадия						
ICARE; Winstein et al. (2016) [4]	Тренировки	Способность к двигательной активности в верхней конечности	10 недель	12 месяцев	Конец исследования; до 14 месяцев после инсульта	Нет
EXPLICIT; Kwakkel et al. (2016) [5]	Тренировки	Способность к двигательной активности в верхней конечности	3 недели	26 недель	Конец исследования; 26 недель после инсульта	Нет
Pomeroy et al. (2018) [7]	Тренировки	Способность к двигательной активности в верхней конечности	6 недель	6 месяцев	Окончание вмешательства; до 14 недель после инсульта	6 месяцев после инсульта
EVREST; Saposnik et al. (2016) [8]	Новые технологии	Способность к двигательной активности в верхней конечности	2 недели	4 недели	Окончание вмешательства; до 14 недель после инсульта	6 недель после рандомизации
VIRTUES; Brunner et al. (2017) [9]	Новые технологии	Способность к двигательной активности в верхней конечности	4 недели	4 месяца	Окончание вмешательства; до 4 месяцев после инсульта	3 месяца после рандомизации
Adie et al. (2017) [10]	Новые технологии	Способность к двигательной активности в верхней конечности	6 недель	6 месяцев	Окончание вмешательства; до 32 недель после инсульта	6 месяцев после рандомизации
Cramer et al. (2019) [12]	Новые технологии	Поражение верхней конечности	8 недель	12 недель	Окончание исследования; до 12 месяцев после инсульта	Нет
DARS; Ford et al. (2019) [15]	Фармакологическое	Способность к двигательной активности в нижней конечности	6 недель	12 месяцев	Окончание вмешательства; до 14 недель после инсульта	6 месяцев и 12 месяцев после рандомизации

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
STEPS; Bath et al. (2017) [17]	Нейромодуляция	Нарушение глотания	3 дня	12 недель	2 недели после вмешательства; до 8 недель после инсульта	3 месяца после рандомизации
Хроническая стадия						
RATULS; Rodgers et al. (2019) [11]	Новые технологии	Способность к двигательной активности в нижней конечности	12 недель	6 месяцев	Окончание вмешательства; до 63 месяцев после инсульта	6 месяцев после рандомизации
EVEREST; Levy et al. (2016) [26]	Нейромодуляция	Поражение верхней конечности	6 недель	30 недель	4 недели после вмешательства; как минимум 6 месяцев после инсульта	30 недель после рандомизации
NICHE; Harvey et al. (2018) [18]	Нейромодуляция	Поражение верхней конечности	6 недель	8 месяцев	Окончание исследования; до 20 месяцев после инсульта	Нет

Панель 2. Дефиниции, принятые ВОЗ (27)

Повреждение, поражение

Нарушение строения или функции тела, например снижение силы или потеря чувствительности.

Активность

Выполнение задачи или действия. Ограничения активности — это трудности, которые возникают у человека при выполнении таких задач, как одевание, выполнение гигиенических процедур или ходьба.

Способность

Ограничение активности, которое определяется с помощью стандартизированного показателя, такого как тест двигательной активности руки или скорость ходьбы более 10 м. Альтернативные термины включают функцию и функциональную способность.

Производительность

Ограничение активности, наблюдающееся в условиях повседневной жизни. О производительности можно сообщать самостоятельно с помощью опросника, такого как журнал двигательной активности, или напрямую измерять с помощью таких инструментов, как акселерометр или устройство для подсчета шагов.

Панель 3. Предложения по улучшению исследований по реабилитации после инсульта

Эти предложения предназначены для лиц, разрабатывающих и проводящих исследования реабилитации после инсульта. Они также определяют особенности, которые следует учитывать при оценке качества запланированных и завершенных исследований. Ресурс EQUATOR предоставляет более общие рекомендации по разработке и проведению различных типов исследований.

Планирование

Отбор пациентов:

- расширить набор участников в исследование за счет включения исследователей в клинические группы для обеспечения им доступа к пациентам;
- рассмотреть возможность включения пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, а также, при необходимости, пациентов с инсультом в анамнезе;
- в подострой стадии — набор и рандомизация всех участников в течение 2 недель после инсульта, чтобы обеспечить соответствие групп по начальному повреждению;
- в хронической стадии — получение нескольких исходных оценок, или использование предварительной оценки, или и то и другое, чтобы лучше выявлять эффекты, конкретно связанные с вмешательством;
- отбор и стратификация участников с использованием прогностических биомаркеров для уменьшения вариабельности между участниками ожидаемых результатов или биомаркеров-предикторов, которые имеют четкую связь с известными или предполагаемыми биологическими механизмами действия вмешательства.

Оценка показателей:

- выбор соответствующих критериев конечных точек в зависимости от цели вмешательства, стадии восстановления после инсульта и фазы исследования;
- рассмотрение возможности оценки первичной конечной точки или проведения последующих оценок показателей по крайней мере через 6 месяцев после инсульта при оценке вмешательства в подострой стадии;
- выбор соответствующих оценок дозы с учетом известных или предполагаемых активных ингредиентов лечения и контрольных вмешательств;
- рассмотрение возможности проведения последующих оценок после первичной конечной точки.

Отчетность:

- обеспечение достаточного количества кадровых ресурсов для сокрытия группового распределения;
- сокращение препятствий для участия в исследованиях путем предоставления информации в удобной форме для потенциальных участников с афазией или испытывающих трудности с коммуникацией и предоставления услуг переводчика и транспорта при необходимости;
- разработка подробных протоколов лечения и форм отчетности, включая программы обучения терапевтов и лиц, занимающихся оценкой результатов;
- измерение и сообщение о запланированных и примененных дозах лечения и контрольных вмешательствах, а также о любых реабилитационных мероприятиях, проводимых отдельно от исследования;
- обоснование критериев включения и исключения.

Стадия восстановления

В основном восстановление двигательных функций происходит в первые 3 месяца после инсульта [21, 42, 43]. То есть этот период является критическим «окном» возможностей для экспериментальных вмешательств, направленных на восстановление и обеспечение благоприятных исходов [44, 45]. Нейробиологические механизмы восстановления во время подострой стадии сложны и все еще изучаются. Обычно ишемический инсульт вызывает каскад эффектов в отношении экспрессии генов, функции клеток и структуры выживших тканей, большинство из которых способствует восстановлению. Эти эндогенные механизмы широко распространены, их активность наиболее выражена в раннем периоде инсульта [43, 46, 47], и в значительной степени они ответственны за восстановление двигательных функций [20, 21]. Считается, что обычные методы лечения и физические тренировки способствуют улучшению двигательных функций, прежде всего за счет компенсации (панель 1) [20–22]. Будущие исследования могут быть направлены на улучшение восстановления на ранней подострой стадии за счет усиления эндогенных процессов и процессов, на которые направлено лечение. Хотя исследуемые вмешательства могут вызывать некоторые проблемы на фоне спонтанного восстановления, их можно, по крайней мере частично, решить путем отбора пациентов и критериев конечных точек.

Проведение исследований в хронической стадии инсульта облегчает выявление эффектов изучаемых вмешательств, но создает другие проблемы. Например, длительное неиспользование паретичной верхней конечности и общее физическое ухудшение могут повлиять на исходные показатели выраженности повреждения и функций. Таким образом, преимущества применения вмешательств в хронической стадии инсульта могут проявляться в виде восстановления пациентов до прежнего состояния, а не в виде конкретных неврологических эффектов, которые помогли бы пациентам добиться дальнейшего восстановления функций до уровня, превышающего прежний. Эту

проблему можно решить путем вовлечения всех участников исследования в программу восстановления, а затем рандомизацию, когда исходные показатели станут стабильными.

В большинстве РКИ по реабилитации после инсульта, опубликованных за последние несколько десятилетий, для участия были отобраны пациенты в хронической стадии инсульта [48]. В 215 РКИ, включая 489 групп и 12 847 участников в Централизованной базе данных реабилитации после инсульта, которая находится в открытом доступе, средний период времени с момента развития инсульта до момента включения в исследование составил 509 дней (в среднем 141 день) [48]. Включение пациентов в исследование реабилитации в хронической стадии инсульта проблематично, потому что большинство реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление, осуществляется на ранней подострой стадии. Обнадеживает то, что только три из 15 рассмотренных исследований были проведены в хронической стадии инсульта (табл. 2). Этот результат демонстрирует растущую возможность проведения многоцентровых исследований на тех стадиях инсульта, когда вмешательства могут оказывать наиболее выраженное положительное влияние на восстановление двигательных функций и развитие благоприятных исходов.

Отбор пациентов

В 15 исследованиях, которым посвящен данный обзор, отбор пациентов проводился преимущественно по клиническим критериям, включая верхний возрастной предел [5, 8, 13, 14], минимальный [4–8, 11, 12, 14, 16–18] и максимальный балл [4, 5, 7, 9–16, 18] по шкалам клинической оценки. В двух исследованиях лекарственных препаратов в качестве критерия отбора также использовался объем поражения мозговой ткани при инсульте [13, 14]. В будущих исследованиях можно было бы рассмотреть возможность обоснования критериев отбора, связи между ними и ожидаемыми механизмами действия исследуемого вмешательства.

В исследования, проводимые в острой стадии инсульта, набирали пациентов в течение 72 часов после инсульта, а в исследованиях, проводимых на более поздних стадиях, временные окна набора участников были более широкими (табл. 1). В исследованиях в ранней подострой стадии самый узкий временной интервал набора был в пределах 2 недель после инсульта [5], а самый широкий — до 106 дней после инсульта [4], то есть в эти исследования были включены пациенты в начале, середине и конце процесса спонтанного восстановления. Таким образом, между пациентами могут наблюдаться важные различия в степени улучшения, которые выявляются в ходе исследования из-за спонтанного биологического восстановления, которое может быть не сопоставлено между группами и не может быть выявлено ввиду воздействия исследуемого вмешательства. Эта проблема не решается сообщением об отсутствии статистически достоверной разницы между группами в средних исходных показателях. Вместо этого степень улучшения, которая может быть результатом спонтанных процессов биологического восстановления, должна быть сопоставлена между группами [49, 50], и это может быть, по крайней мере частично, решено путем набора всех участников в течение узкого промежутка времени после инсульта, например 2 недель. Проведение вмешательства, которое исследуется, может быть начато в подходящее время на основании предполагаемых или известных механизмов действия.

Отбор пациентов с использованием прогностических биомаркеров (панель 1) может улучшить соответствие основной и контрольной групп и обогатить выборку, как описано в других источниках [49, 51]. Некоторые измерения, сделанные в течение нескольких дней после инсульта, связаны с последующим двигательным восстановлением и исходом, включая показатели, полученные в результате электроэнцефалографии, транскраниальной магнитной стимуляции, применения структурных и функциональных методов МРТ и генетических анализов [49, 51]. Однако эти меры часто связаны с последующим двигательным восстановлением на групповом уровне. Прогностические биомаркеры должны давать точный прогноз касательно восстановления двигательных функций или исхода у отдельных пациентов, чтобы быть полезными для отбора пациентов или стратификации в исследованиях. Функциональный статус кортикоспинального тракта, оцениваемый с помощью транскраниальной магнитной стимуляции, является надежным предиктором восстановления функций верхних конечностей [20, 49, 50] и исходов [52] у отдельных пациентов и рекомендуется к применению в клинических исследованиях [51]. Этот прогностический биомаркер особенно важен для исследований, для участия в которых отбирают пациентов с поражением верхних конечностей от умеренной до тяжелой степени, для которых исходные клинические показатели являются плохими предикторами двигательного восстановления [49, 52].

В будущие исследования можно также включить прогностические биомаркеры (панель 1) для отбора пациентов, которые с наибольшей вероятностью отреагируют на механизм действия исследуемого вмешательства. Например, в исследовании EVEREST эпидуральная стимуляция ипсилатеральной моторной коры головного мозга в хронической стадии инсульта дала нейтральный результат (табл. 1) [16]. В *post-hoc* анализах выявлено, что у пациентов с функционально интактным ипсилатеральным трактом и меньшими структурными повреждениями этого тракта вероятность улучшения функции верхних конечностей была больше, чем у пациентов, у которых кортикоспинальный тракт не был функционально интактным и у которых были более выраженные структурные повреждения этого тракта [53]. Данное открытие иллюстрирует важность выбора пациентов, у которых есть биологический субстрат, необходимый для получения положительного эффекта от проводимого вмешательства. На сегодняшний день ни в одном многоцентровом РКИ с использованием неинвазивной стимуляции для улучшения двигательной активности не было специального отбора пациентов на основе жизнеспособности кортикоспинального тракта. Хотя маловероятно, что у всех пациентов в подострой или хронической стадии будет целесообразно применять единый протокол [54, 55], протоколы стимуляции могут быть разработаны на основе ключевых прогностических биомаркеров функции кортикоспинального тракта.

Стратификация пациентов на основе функционального статуса кортикоспинального тракта может позволить более уверенно интерпретировать РКИ, которые сообщают о положительных результатах восстановления двигательных функций верхних конечностей. Например, в исследовании CARS были включены пациенты с тяжелым исходным поражением верхних конечностей в течение 72 часов после инсульта (табл. 1) [13]. Характеристики пациентов и исходные клинические показатели в основной и контрольной группах были сбалансированы. Тем не менее у пациентов с ненарушенной функцией кортикоспинального тракта восстановление моторики верхних конечностей было заметно лучше, чем у лиц с поврежденным кортикоспинальным трактом, несмотря на одинаковые исходные клинические показатели [49]. Возможно, в основной группе по сравнению с контрольной было больше пациентов с ненарушенной функцией кортикоспинального тракта, у которых степень восстановления была большей независимо от получаемого лечения, и это различие могло обеспечить положительный результат исследования.

Будущие исследования, направленные на улучшение восстановления моторики верхних конечностей, могли бы устранить неоднозначность текущих данных путем набора пациентов в течение узкого временного окна после инсульта и использования анализа функциональной целостности кортикоспинального тракта при отборе и стратификации пациентов с изначально тяжелым парезом верхних конечностей. Необходимо

разработать биомаркеры для исследований, направленных на улучшение восстановления моторики нижних конечностей, речевых функций и глотания.

Отбор наилучших первичных и вторичных конечных точек

Еще одна проблема РКИ реабилитации после инсульта — это выбор первичных и вторичных конечных точек с точки зрения как их определения, так и времени их оценки. При проведении исследований эффектов на двигательные функции следует выбрать конечные точки, специфичные для двигательных нарушений, оценки объема этих нарушений и их восстановления (панель 2). В исследованиях, проводимых на ранней стадии инсульта, можно с успехом применять конечные точки, отражающие все три вышеуказанных критерия, а в исследованиях на более поздних стадиях инсульта следует отдавать предпочтение оценке восстановления двигательных функций, что отражает влияние изучаемого вмешательства на повседневную деятельность пациентов. Глобальные показатели независимости от посторонней помощи или инвалидности, такие как результаты оценки по модифицированной шкале Рэнкина, недостаточно чувствительны, чтобы служить основными критериями конечной точки исследований, направленных на оценку двигательной сферы.

Первичную конечную точку следует выбирать с учетом известных или предполагаемых механизмов вмешательства и сроков его действия. Например, нервно-мышечная электрическая стимуляция паретичных мышц нижних конечностей уменьшает поражение за счет повышения силы, но не влияет на способность ходить [56], что необходимо учесть при выборе первичной конечной точки. Пациенты также могут научиться использовать стратегии компенсирующих движений для преодоления двигательных нарушений, например движение туловищем, чтобы компенсировать синергетическое сцепление плеча и локтя во время попытки что-то достать паретичной рукой [57, 58]. Такие стратегии могут способствовать улучшению активности, но их нельзя определить с помощью конечной точки, основанной на нарушениях функций. В РКИ, проводимых в ранней фазе, можно оценивать первичные конечные точки сразу после проведения вмешательства, чтобы получить данные, свидетельствующие о его пользе, тогда как в РКИ на более поздних фазах оценку первичных конечных точек можно проводить позже, чтобы выявить устойчивые положительные эффекты.

Первичные конечные точки могут быть абсолютным показателем исхода сразу после изучаемого вмешательства, например при проведении теста двигательной активности руки, или показателем восстановления с течением времени, оцениваемым, например, как разница между исходным показателем результата теста двигательной активности руки и показателем после вмешательства. Применение в качестве первичной конечной точки изменения баллов может быть проблематичным в случае исследований, проводимых в подострой стадии, поскольку ожидается, что в этот период

баллы улучшатся в результате спонтанного биологического восстановления и обычного комплекса мер, применяемых у инсультных пациентов, независимо от возможных эффектов изучаемого вмешательства. Эту проблему можно хотя бы частично решить, произведя отбор всех участников исследования в короткие сроки и используя прогностические биомаркеры для сопоставления групп.

При отборе пациентов использовали широкие временные окна после инсульта (табл. 2), продолжительность вмешательства варьировала от 3 дней до 3 месяцев, а первичные конечные точки оценивали в конце вмешательства, после вмешательства или в конце исследования. Такая вариабельность затрудняет прямое сравнение исследований. В восьми из 12 рассмотренных исследований в острой и подострой стадиях оценивались первичные конечные точки до того, как участники достигли хронической стадии (через 6 месяцев после инсульта (табл. 2)). В такой ситуации улучшения могут продолжаться и после оценки первичной конечной точки. Например, вмешательство может ускорить восстановление во время подострой стадии, но в контрольной группе аналогичные результаты могут быть достигнуты через 6 месяцев после инсульта. После завершения подострой стадии полезно оценить первичную конечную точку или показатели в последующем периоде наблюдения, чтобы определить, имеет ли изучаемое вмешательство долгосрочные эффекты. Включение вторичных конечных точек, о которых сообщают пациенты, также повысило бы значимость результатов исследований.

Практические трудности

Практические трудности, возникающие при проведении РКИ реабилитации после инсульта, различаются в зависимости от страны и системы здравоохранения с точки зрения особенностей отбора участников и удержания их в исследованиях до конца. Хотя академические медицинские центры служат ключевой клинической инфраструктурой для проведения исследований лечения острого инсульта, реабилитация часто осуществляется рассредоточенными и не связанными друг с другом организациями. Обычно участники должны физически присутствовать в месте проведения исследования, чтобы получить исследуемое вмешательство, которое обычно проводится 1–5 дней в неделю в течение 2–8 недель. Проблемы организации исследований и точности проведения вмешательств возрастают по мере того, как пациенты переходят из отделений неотложной помощи в стационарные, амбулаторные и общественные учреждения для реабилитации. Участие в исследованиях реабилитационных мероприятий на разных этапах зависит от таких факторов, как географическое положение пациента, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания, социальные обстоятельства, семейные предпочтения, а также наличие транспорта и лиц, обеспечивающих уход. Предоставление транспорта — это практическая мера, которая может облегчить участие в исследовании.

Скорость набора участников в исследованиях, которым посвящен этот обзор, была медленной независимо от стадии инсульта. В восьми из 15 исследований в каждом центре в месяц отбиралось 0–5 участников [5, 6, 8, 11, 12, 14–17]. В исследовании [7] с самым высоким уровнем набора отбирали по два участника в месяц. Предварительная работа по оценке возможности выполнения запланированных РКИ и приемлемости изучаемого вмешательства может помочь выявить и устранить факторы, способствующие ограничению набора. Доступ исследователей к пациентам на острой и ранней подострой стадиях может быть ограничен местонахождением и правилами медицинских учреждений, где находятся эти пациенты. Исследуемые и контрольные вмешательства могут конкурировать с обычными мероприятиями по лечению и уходу в плане временных затрат, прилагаемых усилий, особенно если участие в исследовании не является приоритетом. Разнообразие критериев включения и исключения также может ограничивать число пациентов, имеющих право на участие в исследовании. Лица, которые исключены из-за трудностей коммуникации, либо из-за афазии, либо из-за языковых барьеров, представляют собой малоизученную подгруппу пациентов, перенесших инсульт [59]. Для облегчения отбора таких пациентов необходимо предоставлять информацию в удобной для пациентов с афазией форме, а также в случае необходимости прибегать к услугам переводчика. Пребывание исследователей в клинике с целью обеспечения их ежедневного доступа к пациентам [60] и разработка вмешательств, которые могут быть выполнены независимо от рутинной медицинской помощи постинсультным пациентам, также будут способствовать привлечению и внедрению полезных вмешательств в клиническую практику.

Можно рассмотреть возможность включения в будущие исследования по реабилитации пациентов как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом. В отличие от исследований лечения острого инсульта или вторичной профилактики тип инсульта мало влияет на восстановление моторики [51] или исход [53]. Если цель реабилитационных мероприятий не зависит от типа инсульта, это может повысить число пациентов, соответствующих критериям отбора. В 10 из 15 исследований, рассмотренных в данном обзоре, были включены пациенты с ишемическим и геморрагическим инсультом. Из оставшихся пяти исследований были исключены пациенты с геморрагическим инсультом, и в три из этих исследований не удалось набрать необходимый размер выборки [7, 15, 18]. Включение пациентов с инсультом в анамнезе при отсутствии у них остаточных двигательных нарушений могло бы также увеличить набор участников в исследование [60].

Имплементация в клиническую практику

Нет четких доказательств того, что вмешательства, которые изучались в крупных многоцентровых исследованиях реабилитации после инсульта, превосходят по эффективности применяющийся в настоящее время

комплекс мероприятий оказания помощи пациентам после инсульта. Кроме того, были продемонстрированы благоприятные эффекты как исследуемых, так и контрольных вмешательств в подострой и в хронической стадии инсульта. Этот результат свидетельствует о том, что у большинства пациентов возможно значительное улучшение двигательных нарушений и активности (табл. 1).

В руководствах по реабилитации после инсульта за последние 5 лет был увеличен рекомендуемый объем лечения [40, 41, 61], но оптимальный объем терапии в настоящее время остается неустановленным. Эксперименты на животных показывают, что большее количество тренировок двигательных функций связано с лучшим восстановлением [62–64]. Кроме того, данные, основанные на метаанализе результатов клинических исследований, показывают, что чем больше объем терапии, направленной на восстановление нарушений двигательной сферы, тем лучше ее результаты [65, 66]. Однако РКИ, в которых изучались разные дозы одних и тех же тренировок в подостром [67] и хроническом [68] периоде, не показали дополнительных преимуществ от применения доз в 2–3 раза выше тех, которые используются в стандартном комплексе ведения пациентов после инсульта [69]. Вопрос о том, может ли очень большое количество тренировок, направленных на восстановление двигательных функций, на ранней подострой стадии существенно улучшить восстановление и исходы, остается открытым [70, 71].

Проспективное обсервационное исследование с участием пациентов в хронической стадии инсульта продемонстрировало, что 90 часов физиотерапии, распределенные на 5 дней в неделю в течение 3 недель, привели к улучшению двигательных функций в верхних конечностях [72]. Однако это исследование ограничено неслепыми оценками и отсутствием контрольной группы. В другом исследовании участников с хронической стадией инсульта случайным образом распределили на три группы в зависимости от применяемого физиотерапевтического вмешательства [73]. Было установлено, что 300 часов терапии, распределенные на 5 дней в неделю в течение 12 недель, также привели к улучшению двигательных функций в верхних конечностях без эффекта группового распределения. Таким образом, дальнейшая терапия в хронической стадии инсульта может быть полезной, хотя ее возможный вклад в увеличение использования паретичной верхней конечности и уменьшение выраженности общего физического ухудшения неизвестен. Дозозависимый эффект не продемонстрирован, поскольку в обоих исследованиях сообщается об улучшении средней оценки по шкале Фугл — Мейера для верхних конечностей примерно на 9–10 баллов, несмотря на трехкратную разницу в терапевтических дозах [74, 75]. В целом в контексте РКИ [56] и клинической практики [69, 74] представляется, что лучше проводить некоторые реабилитационные мероприятия, чем не проводить их вообще.

В некоторых исследованиях были изучены новые способы увеличения объема реабилитационных меро-

приятный при минимизации потребности в дополнительных ресурсах. Помимо телереабилитации [12], одним из подходов является обучение технике проведения реабилитационных мероприятий членов семьи и лиц, осуществляющих уход за постинсультным пациентом. Метаанализ шести исследований с 333 участниками, в которых пациенты выполняли упражнения под контролем лиц, осуществляющих уход за ними, не дал результатов из-за общего низкого качества этих исследований [75]. Проведение реабилитации под руководством членов семьи в исследовании ATTEND, в которое случайным образом были отобраны 1250 участников в течение 1 месяца после инсульта, способствовало увеличению более чем вдвое объема реабилитационных мероприятий по сравнению с реабилитацией, применяемой в стационаре (5 против 2 часов), и обеспечило 30 дополнительных минут реабилитационных мероприятий ежедневно в течение 1 месяца после выписки из стационара [76]. Дополнительная реабилитация под руководством членов семьи не привела к улучшению показателей по модифицированной оценке Рэнкина. Проведение реабилитационных мероприятий членами семьи или опекунами пациента способствует эффективному и безопасному увеличению объема терапевтических мероприятий, однако, как показали результаты исследований, больший объем терапии не дал дополнительных преимуществ.

Таким образом, доступные в настоящее время традиционные методы лечения могут улучшить исходы инсульта, о чем свидетельствуют преимущества, полученные в контрольных группах. Эти преимущества в основном связаны с улучшенной способностью к физической активности, что, в свою очередь, может уменьшить степень инвалидности, нагрузку на лиц, осуществляющих уход за пациентами, а также улучшить качество жизни [61]. Новые виды вмешательств, которые взаимодействуют с механизмами спонтанного биологического восстановления, необходимы для уменьшения двигательных нарушений после инсульта и могут обеспечить более независимую активность. Между тем уверенность в том, что пациентам с инсультом доступны реабилитационные мероприятия, — лучший вариант для улучшения их двигательных функций и повседневной активности.

Стратегия поиска и критерии отбора

Литературный поиск для данного обзора осуществлялся в PubMed среди статей, опубликованных с 1 января 2014 г. по 5 июля 2019 г. Мы использовали комбинации терминов «инсульт», «реабилитация» и «исследование» и не применяли языковых ограничений. Мы также идентифицировали статьи с помощью поиска в наших собственных файлах. Мультицентровые РКИ со слепой оценкой, в которых случайным образом были рандомизированы по меньшей мере 100 участников, рассматривались, если в них исследовали вмешательство, которое включало реабилитационную терапию двигательных функций, или имело первичную конечную точку, оценивающую произвольную двигательную функцию, или и то и другое. Испытания с первичной конечной точкой общей инвалидности или функци-

ональной независимости, такие как исследование AVERT, выходят за рамки настоящего обзора, потому что ни изучаемое вмешательство, ни основная конечная точка не были специфичными для реабилитации активных движений. Окончательный список литературы был выбран в результате консенсуса авторов на основе оригинальности, влияния и актуальности.

Выводы и направления будущих исследований

Увеличение числа крупных многоцентровых РКИ в ранней подострой стадии является положительным моментом в области исследований реабилитации после инсульта. Большинство исследований, доступных на сегодняшний день, были нейтральными в том смысле, что экспериментальные и контрольные вмешательства продемонстрировали одинаковые преимущества в плане восстановления двигательных функций и исходов. В данном обзоре предлагаются способы улучшения дизайна и проведения будущих исследований по реабилитации после инсульта (панель 3). Эти предложения включают расширение критериев включения, а именно включение пациентов как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом, пациентов с инсультом в анамнезе и пациентов с затруднениями в коммуникации, чтобы улучшить как скорость набора участников, так и обобщаемость результатов. В этот обзор также включены предложения по сужению критериев включения за счет набора пациентов в течение короткого временного окна с момента развития инсульта и использования биомаркеров для отбора пациентов, чтобы уменьшить межпредметную вариабельность и обогатить выборку. Будущие исследования также выиграют от повышения точности лечения и «ослепления» методов исследования, использования специфичных критериев первичной конечной точки, которые были бы тщательно согласованы с механизмами действия исследуемого вмешательства, и от уменьшения препятствий для участия в исследованиях. В клинической практике можно продолжать выявлять и устранять барьеры, ограничивающие доступ пациентов к соответствующим реабилитационным мероприятиям, чтобы по мере появления более эффективных методов лечения улучшались возможности их применения.

Список литературы

1. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019. 18. 439–58.
2. Langhorne P., Coupar F., Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009. 8. 741–54.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011. 123. e18–209.
4. Winstein C.J., Wolf S.L., Dromerick A.W. et al. Effect of a task-oriented rehabilitation program on upper extremity recovery following motor stroke: the ICARE randomized clinical Trial. *JAMA.* 2016. 315. 571–81.
5. Kwakkel G., Winters C., van Wegen E.E. et al. Effects of unilateral upper limb training in two distinct prognostic groups early after

- stroke: the EXPLICIT-stroke randomized clinical trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2016. 30. 804-16.
6. Yelnik A.P., Quintaine V., Andriantsifanetra C. et al. AMOBES (active mobility very early after stroke): a randomized controlled trial. *Stroke*. 2017. 48. 400-05.
 7. Pomeroy V.M., Hunter S.M., Johansen-Berg H. et al. Functional strength training versus movement performance therapy for upper limb motor recovery early after stroke: a RCT. *Efficacy Mech. Eval*. 2018. 5.
 8. Saposnik G., Cohen L.G., Mamdani M. et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016. 15. 1019-27.
 9. Brunner I., Skouen J.S., Hofstad H. et al. Virtual reality training for upper extremity in subacute stroke (VIRTUES): a multicenter RCT. *Neurology*. 2017. 89. 2413-21.
 10. Adie K., Schofield C., Berrow M. et al. Does the use of Nintendo Wii Sports™ improve arm function? Trial of Wii™ in stroke: a randomized controlled trial and economics analysis. *Clin. Rehabil*. 2017. 31. 173-85.
 11. Rodgers H., Bosomworth H., Krebs H.I. et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019. 394. 51-62.
 12. Cramer S.C., Dodakian L., Le V. et al. Efficacy of home-based telerehabilitation vs in-clinic therapy for adults after stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019. 76L. 1079-87.
 13. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016. 47. 151-59.
 14. Cramer S.C., Enney L.A., Russell C.K., Simeoni M., Thompson T.R. Proof-of-concept randomized trial of the monoclonal antibody GSK249320 versus placebo in stroke patients. *Stroke*. 2017. 48. 692-98.
 15. Ford G.A., Bhakta B.B., Cozens A. et al. Safety and efficacy of co-careldopa as an add-on therapy to occupational and physical therapy in patients after stroke (DARS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019. 18. 530-38.
 16. Levy R.M., Harvey R.L., Kissela B.M. et al. Epidural electrical stimulation for stroke rehabilitation: results of the prospective, multicenter, randomized, single-blinded everest trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2016. 30. 107-19.
 17. Bath P.M., Scutt P., Love J. et al. Pharyngeal electrical stimulation for treatment of dysphagia in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2016. 47. 1562-70.
 18. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K. et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke*. 2018. 49. 2138-46.
 19. Bernhardt J., Hayward K.S., Kwakkel G. et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int. J. Stroke*. 2017. 12. 44-50.
 20. Byblow W.D., Stinear C.M., Barber P.A., Peto M.A., Ackery S.J. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann. Neurol*. 2015. 78. 848-59.
 21. Krakauer J.W., Carmichael S.T., Corbett D., Wittenberg G.F. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models? *Neurorehabil. Neural Repair*. 2012. 26. 923-31.
 22. Levin M.F., Kleim J.A., Wolf S.L. What do motor "recovery" and "compensation" mean in patients following stroke? *Neurorehabil. Neural Repair*. 2009. 23. 313-19.
 23. DeJong S.L., Birkenmeier R.L., Lang C.E. Person-specific changes in motor performance accompany upper extremity functional gains after stroke. *J. Appl. Biomech*. 2012. 28. 304-16.
 24. Califf R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2018. 243. 213-21.
 25. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Silver Spring, MD, USA: Food and Drug Administration. Co-published in Bethesda MD, USA by National Institutes of Health, 2016.
 26. Bresee L. The importance of negative and neutral studies for advancing clinical practice. *Can. J. Hosp. Pharm*. 2017. 70. 403-04.
 27. WHO. Towards a common language for functioning, disability and health. Geneva: World Health Organization, 2002.
 28. Guekht A., Heiss D., Gusev E., Vester J.C., Doppler E., Muresanu D. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS 2): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical study. *J. Neurol. Sci*. 2015. 357. e103.
 29. Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol. Sci*. 2018. 39. 629-40.
 30. Walker M.F., Hoffmann T.C., Brady M.C. et al. Improving the development, monitoring and reporting of stroke rehabilitation research: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Int. J. Stroke*. 2017. 12. 472-79.
 31. Cobb E.M., Meurer W., Harney D. et al. Patient engagement in neurological clinical trials design: a conference summary. *Clin. Transl. Sci*. 2015. 8. 776-78.
 32. Crocker J.C., Ricci-Cabello I., Parker A. et al. Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018. 363. 4738.
 33. Bamman M.M., Cutter G.R., Brienza D.M. et al. Medical rehabilitation: guidelines to advance the field with high-impact clinical trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2018. 99. 2637-8.
 34. Stinear C.M. Dopamine for motor recovery after stroke: where to from here? *Lancet Neurol*. 2019. 18. 514-15.
 35. Hoffmann T.C., Glasziou P.P., Boutron I. et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014. 348. g1687.
 36. Van Stan J.H., Dijkers M.P., Whyte J. et al. The rehabilitation treatment specification system: implications for improvements in research design, reporting, replication, and synthesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2019. 100. 146-55.
 37. Lohse K.R., Pathania A., Wegman R., Boyd L.A., Lang C.E. On the reporting of experimental and control therapies in stroke rehabilitation trials: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2018. 99. 1424-32.
 38. Lang C.E., Lohse K.R., Birkenmeier R.L. Dose and timing in neurorehabilitation: prescribing motor therapy after stroke. *Curr. Opin. Neurol*. 2015. 28. 549-55.
 39. Kwakkel G., Lannin N.A., Borschmann K. et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int. J. Stroke*. 2017. 12. 451-61.
 40. Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management. 2017. <https://informme.org.au/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management-2017> (accessed Nov 13, 2019).
 41. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/stroke> (accessed Nov 13, 2019).

42. Duncan P.W., Lai S.M., Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology*. 2000. 39. 835-41.
43. Zeiler S.R., Krakauer J.W. The interaction between training and plasticity in the poststroke brain. *Curr. Opin Neurol*. 2013. 26. 609-16.
44. Overman J.J., Carmichael S.T. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *Neuroscientist*. 2014. 20. 15-28.
45. Biernaskie J., Chernenko G., Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J. Neurosci*. 2004. 24. 1245-54.
46. Zeiler S.R. Should we care about early post-stroke rehabilitation? Not yet, but soon. *Curr. Neurol. Neurosci Rep*. 2019. 19. 13.
47. Cassidy J.M., Cramer S.C. Spontaneous and therapeutic-induced mechanisms of functional recovery after stroke. *Transl. Stroke Res*. 2017. 8. 33-6.
48. Lohse K.R., Schaefer S.Y., Raikes A.C., Boyd L.A., Lang C.E. Asking new questions with old data: the centralized open-access rehabilitation database for stroke. *Front. Neurol*. 2016. 7. 153.
49. Stinear C.M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017. 16. 826-36.
50. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Smith M.C., Borges V.M., Barber P.A. Proportional motor recovery after stroke: implications for trial design. *Int. J. Stroke*. 2017. 48. 795-98.
51. Boyd L.A., Hayward K.S., Ward N.S. et al. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int. J. Stroke*. 2017. 12. 480-93.
52. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J., Smith M.C., Borges V.M., Barber P.A. PREP2: a biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2017. 4. 811-20.
53. Nouri S., Cramer S.C. Anatomy and physiology predict response to motor cortex stimulation after stroke. *Neurology*. 2011. 77. 1076-83.
54. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Rev. Neurol*. 2014. 10. 597-608.
55. Stinear C.M., Petoe M.A., Byblow W.D. Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation. *Brain. Stimul*. 2015. 8. 1183-90.
56. Veerbeek J.M., van Wegen E., van Peppen R. et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014. 9. e87987.
57. McMorland A.J., Runnalls K.D., Byblow W.D. A neuroanatomical framework for upper limb synergies after stroke. *Front. Hum. Neurosci*. 2015. 9. 82.
58. McPherson L.M., Dewald J.P.A. Differences between flexion and extension synergy-driven coupling at the elbow, wrist, and fingers of individuals with chronic hemiparetic stroke. *Clin. Neurophysiol*. 2019. 130. 454-68.
59. Brady M.C., Fredrick A., Williams B. People with aphasia: capacity to consent, research participation and intervention inequalities. *Int. J. Stroke*. 2013. 8. 193-96.
60. Held J.P.O., van Duinen J., Luft A.R., Veerbeek J.M. Eligibility screening for an early upper limb stroke rehabilitation study. *Front. Neurol*. 2019. 10. 683.
61. Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016. 47. e98-169.
62. Bell J.A., Wolke M.L., Ortiz R.C., Jones T.A., Kerr A.L. Training intensity affects motor rehabilitation efficacy following unilateral ischemic insult of the sensorimotor cortex in C57BL/6 mice. *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2015. 29. 590-98.
63. Jeffers M.S., Karthikeyan S., Gomez-Smith M. et al. Does stroke rehabilitation really matter? Part B: An algorithm for prescribing an effective intensity of rehabilitation. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2018. 32. 73-83.
64. Jeffers M.S., Corbett D. Synergistic effects of enriched environment and task-specific reach training on poststroke recovery of motor function. *Stroke*. 2018. 49. 1496-503.
65. Lohse K.R., Lang C.E., Boyd L.A. Is more better? Using meta-data to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*. 2014. 45. 2053-58.
66. Rose D.K., Nadeau S.E., Wu S.S. et al. Locomotor training and strength and balance exercises for walking recovery after stroke: response to number of training sessions. *Phys. Ther*. 2017. 97. 1066-74.
67. Hunter S.M., Hammett L., Ball S. et al. Dose-response study of mobilisation and tactile stimulation therapy for the upper extremity early after stroke: a phase I trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2011. 25. 31-22.
68. Lang C.E., Strube M.J., Bland M.D. et al. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: a phase II, single-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Neurol*. 2016. 80. 342-54.
69. Lohse K., Bland M.D., Lang C.E. Quantifying change during outpatient stroke rehabilitation: a retrospective regression analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2016. 97. 1423-1430.e1.
70. Krakauer J.W., Cortes J.C. A non-task-oriented approach based on high-dose playful movement exploration for rehabilitation of the upper limb early after stroke: a proposal. *NeuroRehabilitation*. 2018. 43. 31-40.
71. Hornby T.G., Holleran C.L., Hennessy P.W. et al. Variable intensive early walking poststroke (VIEWS): a randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2016. 30. 440-50.
72. Ward N.S., Brander F., Kelly K. Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: outcomes from the Queen Square programme. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019. 90. 498-506.
73. Daly J.J., McCabe J.P., Holcomb J., Monkiewicz M., Gansen J., Pundik S. Long-dose intensive therapy is necessary for strong, clinically significant, upper limb functional gains and retained gains in severe/moderate chronic stroke. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2019. 33. 523-37.
74. Cary M.P. Jr, Prvu Bettger J., Jarvis J.M., Ottenbacher K.J., Graham J.E. Successful community discharge following postacute rehabilitation for medicare beneficiaries: analysis of a patient-centered quality measure. *Health Serv. Res*. 2018. 53. 2470-82.
75. Vloothuis J.D., Mulder M., Veerbeek J.M. et al. Caregiver-mediated exercises for improving outcomes after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. 12. CD011058.
76. Lindley R.I., Anderson C.S., Billot L. et al. Family-led rehabilitation after stroke in India (ATTEND): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017. 390. 588-99.

Оригінал статті опублікован в
Lancet Neurol., 2020

Published online January 28, 2020.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30415-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30415-6) ■

Stinear C.M.¹, Lang C.E.³, Zeiler S.⁴, Byblow W.D.²

¹Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

²Department of Exercise Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

³Physical Therapy, Occupational Therapy and Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Досягнення і проблеми реабілітації після інсульту

Резюме. Інсульт залишається основною причиною інвалідності у дорослих, і неухильно зростає попит на проведення реабілітаційних заходів після інсульту. Щоб задовольнити цей попит і поліпшити результати лікування пацієнтів, необхідно поліпшити підходи до постінсультної реабілітації. У кількох великих дослідженнях, що були сфокусовані на відновленні рухових функцій, повідомляється про поліпшення цих функцій, але в більшості досліджень ступінь поліпшення в основній і контрольній групах був однаковим. Ці результати можуть свідчити як про відсутність додаткових переваг

від застосування досліджуваних втручань, так і про численні проблеми, пов'язані з дизайном і проведенням великих досліджень реабілітації після інсульту. Стратегії поліпшення якості цих досліджень включають нові підходи до відбору пацієнтів, контрольних втручань і кінцевих точок. Хоча дослідження, присвячені реабілітації, свідчать про необхідність поліпшення цих заходів, застосування реабілітаційних заходів у клінічній практиці продовжує чинити сприятливий ефект на відновлення функціональної незалежності пацієнта після інсульту.

C.M. Stinear¹, C.E. Lang³, S. Zeiler⁴, W.D. Byblow²

¹Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

²Department of Exercise Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

³Physical Therapy, Occupational Therapy and Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

⁴Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Advances and challenges in stroke rehabilitation

Abstract. Stroke remains a leading cause of adult disability and the demand for stroke rehabilitation services is growing. Substantial advances are yet to be made in stroke rehabilitation practice to meet this demand and improve patient outcomes relative to current care. Several large intervention trials targeting motor recovery report that participants' motor performance improved, but to a similar extent for both the intervention and control groups in most trials. These neutral results might reflect

an absence of additional benefit from the tested interventions or the many challenges of designing and doing large stroke rehabilitation trials. Strategies for improving trial quality include new approaches to the selection of patients, control interventions, and endpoint measures. Although stroke rehabilitation research strives for better trials, interventions, and outcomes, rehabilitation practices continue to help patients regain independence after stroke.

УДК 612.017.1:616-008.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221961>

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічний випадок синдрому Луї-Бар з клінічною картиною мозочкової атаксії та EBV-індукованого лімфопроліферативного синдрому

Резюме. В даному описі клінічного випадку наведена історія хвороби дитини віком 2 роки і 6 місяців з картиною синдрому Луї-Бар. Відзначалися прояви прогресуючої мозочкової атаксії, бруксизму, окорухової апраксії та доброякісного лімфопроліферативного синдрому, викликаного вірусом Епштейна — Барр. Жодних ознак телеангіектазій не відзначалося, що може бути пояснено віком дитини. При імунологічному дослідженні ідентифіковані ознаки комбінованого імунodefіциту з лімфопенією, зниженням кількості Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові, а також низькою сироватковою концентрацією IgA. Вміст альфа-фетопротеїну у сироватці крові перевищував верхню межу норми в 15 разів. Генетичний тест виявив три мутації в гені ATM, зокрема дві відомі патогенні заміни нуклеотидів у гетерозиготному стані — с.8147T>C (p.Val2716Ala) і с.8584+2T>C (Splice donor) та одну невідому раніше мутацію — с.3178A>G (p.fle1060Val) — невизначеного діагностичного значення в гетерозиготному стані. Проводили лікування валганцикловіром для пригнічення репродуктивної активності EBV, препаратом діалізату лейкоцитів крові та пропесом для компенсації імунodefіциту та комбінованою терапією цереброкурином і цитиколіном з приводу неврологічного дефіциту з частковим позитивним ефектом. Даний клінічний приклад яскраво демонструє потенціал нейроімунологічного підходу до ведення пацієнтів, оскільки досліджувана дитина страждала як від імунodefіциту, так і від неврологічної дисфункції, що пов'язано з плейотропними ефектами мутованого гена, який був причиною розвитку хвороби.

Ключові слова: первинний імунodefіцит; герпесвірусна інфекція; імунотерапія; нейрореабілітація

Синдром Луї-Бар — рідкісне генетичне захворювання, що пов'язано з мутаціями в гені ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) і проявляється у вигляді характерної тріади синдромів: атаксія, телеангіектазії, імунodefіцит [1, 2, 4]. Має автосомно-рецесивне спадкування. Частота синдрому у світі становить 1 випадок на 40–100 тисяч дітей. Належить до групи хвороб з нестабільністю геному і порушеннями процесів репарації ДНК. Мозочкова атаксія при синдромі Луї-Бар маніфестує зазвичай з кінця першого року життя і може бути початковим клінічним проявом хвороби [10]. Телеангіектазії на шкірі і слизових оболонках іноді бувають поодинокими, тому часто випадають з поля зору клініцистів або розвиваються

пізніше, у віці 3–5 років, коли пацієнт вже тривалий час спостерігається у неврологів з приводу атаксії нез'ясованого походження або дитячого церебрального паралічу [16]. Комбінований імунodefіцит при синдромі Луї-Бар також може мати відтерміновану клінічну маніфестацію, у зв'язку з чим мозочкова атаксія нерідко є моносиндромом протягом певного часу [10]. Тому вперше дитина нерідко потрапляє під диспансерний нагляд саме дитячого невролога з симптомами прогресуючої мозочкової атаксії, а не до клінічного імунолога з картиною частих інфекцій та/або імунозалежних проявів. Хоча найтяжчі ускладнення у дітей з синдромом Луї-Бар часом пов'язані саме з імунodefіцитом, а не з ураженням ЦНС, і по-

лягають у розвитку тяжких, загрозливих для життя інфекцій, зумовлених опортуністичними вірусами [8, 13] і грибками [9], та низки аутоімунних хвороб [5, 14, 15] і злоякісних новоутворень [8, 13, 17]. S. Alyasin зі співавт. показали, що серед клінічних симптомів синдрому Луї-Бар у когорті досліджуваних пацієнтів переважали атаксія (100 %), окулокутанні телеангіектазії (77,8 %) дизартрія й окорухова апраксія (72,2 %), рецидивні інфекції (70,6 %) та гостра лімфобластна лейкемія (16,7 % випадків) [6].

У зв'язку з цим неврологи мають бути добре поінформовані щодо цієї форми первинного імунodefіциту, щоб своєчасно направляти пацієнтів до клінічних імунологів для проведення імунологічних досліджень і генетичної верифікації діагнозу [2].

При імунологічному дослідженні зазвичай відзначається дефіцит клітинної ланки імунітету, а саме Т-лімфоцитів, Т-хелперів і цитотоксичних Т-клітин. Серед гуморальних порушень переважає вибіркового дефіцит IgA. За даними S. Alyasin зі співавт., при дослідженні імунного статусу в когорті пацієнтів з синдромом Луї-Бар відзначалась знижена сироваткова концентрація молекул IgG (33,3 %) та IgA (40,0 %), а також мала кількість В-лімфоцитів (46,67 %) і Т-клітин (73,33 %) у крові [6].

Характерним для синдрому Луї-Бар є підвищення сироваткової концентрації альфа-фетопротеїну, що може бути причиною помилкового пошуку гепатоцелюлярної карциноми [2].

Діти з синдромом Луї-Бар патологічно високочутливі до іонізуючої радіації через нестабільність ДНК, тому для них можуть бути шкідливими рентгенологічні обстеження, а проведення променевої терапії при злоякісних новоутвореннях нерідко є фатальним [7].

У даній публікації наведено опис історії хвороби дитини з верифікованим діагнозом синдрому Луї-Бар із власної клінічної практики, щоб привернути увагу неврологів до цієї форми первинного імунodefіциту з неврологічними проявами.

Пацієнтка — дівчинка віком 2 роки 6 місяців. Батьки дитини звернулися на прийом до нейроімунолога зі скаргами на хиткість і низьку витривалість при ходьбі, періодичні падіння в дитини. Також відзначалися періодичні спазми жувальних м'язів.

З анамнезу з'ясували, що дитина народилася доношеною після фізіологічних пологів. Перебіг вагітності був неускладненим. Протягом перших місяців життя не відзначалося патологічних відхилень у стані здоров'я. Згодом відзначили, що дитина пізно почала ходити — лише у віці 1 рік і 4 місяці. Хода була невпевненою, дитина швидко виснажувалася. З часом не відзначалося поліпшення навиків ходьби. Мала місце виражена хиткість при пересуванні, так звана п'яна хода. Пізніше приєдналися періодичні напади спазмів жувальних м'язів, що призводили до скреготу зубів. Після досягнення віку 2 років почали з'являтися рецидивні виразки на слизовій оболонці ротової порожнини невеликого розміру, оточені червоною облямівкою. Тоді ж помітили збільшення підщелепних і шийних лімфатичних вузлів.

При фізикальному огляді шкірні покриви блідо-рожевого кольору, чисті. Ретельний огляд як шкіри, так і доступних слизових оболонок не виявив ознак телеангіектазій. Відзначається збільшення піднебінних мигдаликів 2-го ступеня. Пальпаторно підщелепні, передньо- і задньошийні лімфовузли помірно збільшені, неболючі, рухливі. В легенях вислуховується симетричне везикулярне дихання з обох боків. Серцеві тони ритмічні, звучні, чисті. При пальпації живіт м'який, безболісний у всіх відділах. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

При неврологічному огляді свідомість дівчинки ясна. Психічно розвинена згідно з віком. З боку черепно-мозкових нервів порушення фіксації зору на статичному та рухомому предметі при відсутності ознак паралічу нервів, що рухають очні яблука, — ознаки окорухової апраксії. Відзначаються рідкісні поодинокі неболючі спазми жувальних м'язів з обох боків. Розладів чутливості не зареєстровано. Сухожилкові та періостальні рефлексифузно поживавлені з обох боків, викликаються з розширених рефлексогенних зон. Патологічних стопних і кистьових рефлексів не відзначається. Координаторні проби виконують з помірним мимопопаданням та інтенційним тремором. Відзначається дисметрія й адіадохокінез. Має місце дифузна гіпотонія м'язів кінцівок. Сила м'язів в руках — 5 балів, в ногах — 4,5 бала. В простій позі Ромберга виражена хиткість із тенденцією до падіння назад. В ускладненій позі Ромберга нестійка. Хода з вираженим похитуванням у боки з тенденцією до падіння на поворотах. Функція тазових органів не порушена.

Таким чином, у дитини відзначили прояви статичної та динамічної мозочкової атаксії, окорухової апраксії та екстрапірамідний синдром у вигляді бруксизму. Дані історії хвороби вказують, що атаксія була природженою на тлі сприятливого анте- та перинатального анамнезу. Як відомо, синдром Луї-Бар є важливою причиною природженої мозочкової атаксії у дітей, і його діагноз має обов'язково розглядатися при проведенні диференціальної діагностики з ознаками дисфункції мозочка. Наявність окорухової апраксії та м'язової дистонії була додатковим аргументом на користь діагнозу синдрому Луї-Бар, оскільки ці клінічні прояви є характерними для таких дітей. МРТ головного мозку в конвенційних режимах без контрасту демонструвала початкові ознаки атрофії мозочка (рис. 1А) та патологічне майже симетричне розширення задніх рогів бічних шлуночків півкуль великого мозку (рис. 1Б). Ці нейровізуалізаційні дані відповідають результатам дослідження R.A. Dineen зі співавт. [10].

З метою підтвердження клінічного діагнозу були призначені спеціальні генетичні тести для визначення стану гена АТМ, імунологічне обстеження для пошуку ознак типового для синдрому Луї-Бар комбінованого імунodefіциту та вимірювання сироваткової концентрації альфа-фетопротеїну, що є загальноновизнаним інформативним лабораторним біомаркером при цій хворобі.

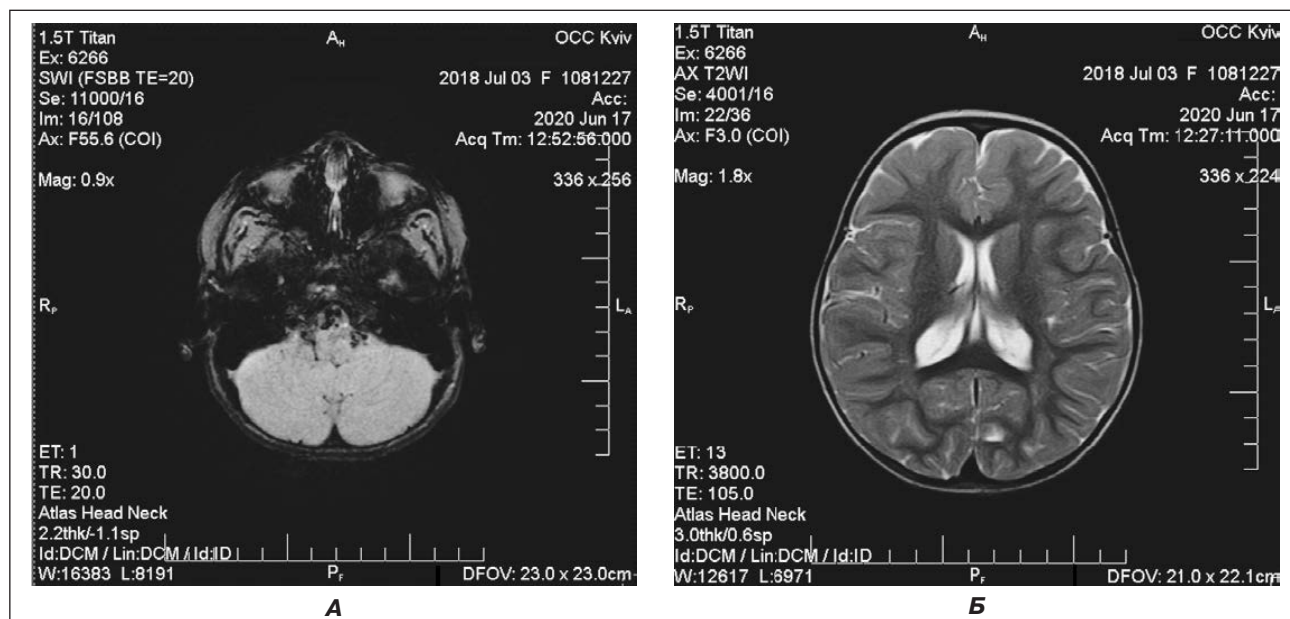


Рисунок 1. МР-знімки головного мозку в горизонтальній проекції, що демонструють початкові ознаки атрофії мозочка (А) та розширення задніх рогів бічних шлуночків півкулі великого мозку (Б)

Генетичний тест, проведений в діагностичному центрі Centogene (Росток, Німеччина), виявив три мутації в гені ATM, зокрема дві відомі патогенні заміни нуклеотидів у гетерозиготному стані — с.8147Т>С (р.Val2716Ala) і с.8584+2Т>С (Splice donor) та одну невідому раніше мутацію — с.3178А>G (р.fle1060Val) — невизначеного діагностичного значення в гетерозиготному стані. Ці дані верифікували клінічний діагноз синдрому Луї-Бар як генетичної хвороби в обстежуваної пацієнтки.

Імунологічне дослідження включало вивчення показників загального аналізу крові, субпопуляційного складу лімфоцитів із застосуванням лазерної проточної цитофлуориметрії (цитофлуориметр Epics XL, США) і методу непрямої імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD-маркерів з двома або трьома мітками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактиви Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оцінювали за даними латекс-тесту з визначенням показника фагоцитозу, фагоцитарного індексу, кількості активних фагоцитів і фагоцитарної ємності крові. Сироваткові концентрації імуноглобулінів основних класів (М, G, A) визначали за результатами простої радіальної імунодифузії за Манчіні. Концентрацію класів IgE, IgD та субкласів IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) у сироватці крові вимірювали за допомогою імуоферментного аналізу («Вектор-Бест», РФ). Активність мієлопероксидази нейтрофілів оцінювали імуоферментним методом в лабораторії нейроімунології Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова. Там же проводили НСТ-тест. Концентрацію манозозв'язуючого лектину в сироватці крові визначали методом ELISA в Німеччині за допомогою лабораторії доктора Рьодгера.

В результаті проведеного імунологічного дослідження ідентифікували ознаки комбінованого імунодефіциту, типового для синдрому Луї-Бар, а саме лімфопенію, дефіцит CD3+ Т-лімфоцитів (49 % при нормі 54–80 %), CD3+CD4+ Т-хелперів (24 % при нормі 31–49 %), CD3+CD8+ цитотоксичних Т-клітин (13 % при нормі 16–38 %) та вибіркового дефіциту IgA (сироваткова концентрація 0,31 г/л при нормі 0,6–2,5 г/л) за нормальних сироваткових концентрацій імуноглобулінів інших класів. Ультразвукове дослідження імунних органів та органів черевної порожнини продемонструвало ознаки акцидентальної трансформації тимуса, лімфаденопатії шийних і підщелепних лімфатичних вузлів, помірного гепатолієнального синдрому.

З метою пошуку причини лімфопроліферативних змін (гіпертрофії піднебінних мигдаликів, лімфаденопатії, акцидентальної трансформації тимуса, гепатоспленомегалії) проведено ПЛР лейкоцитів крові з видоспецифічними праймерами HSV1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, аденовірусів, ентеровірусів, TTV, парвовірусу B19, вірусів гепатиту В, С, D і G, *T. gondii*, *Borrelia burg.*, *Chlamydia pneum.*, *Mycoplasma pneum.* в лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії імені А.П. Ромоданова. За результатами цих досліджень ідентифікували ДНК EBV у великій кількості — більше 100 тисяч вірусних частинок у пробі.

Відзначалася значно підвищена сироваткова концентрація лабораторного біомаркера синдрому Луї-Бар — білка альфа-фетопротейну, що зміцнювало переконаність у правильності клінічного діагнозу. Її рівень на момент обстеження становив 30,6 МО/мл при нормі менше 2,64 МО/мл.

Таким чином, клінічний діагноз синдрому Луї-Бар у цьому випадку не викликав сумнівів. Відзначалися

типові ознаки хвороби, зокрема природжена прогресуюча мозочкова атаксія та комбінований імунodefіцит з характерним патерном імунологічних порушень. Мало місце підвищення концентрації альфа-фетопротеїну у сироватці крові. Були ідентифіковані відповіді мутації в гені АТМ, що лежать в основі цього синдрому. Відсутність характерних телеангіектазій можна пояснити віком пацієнтки на момент обстеження. Як відомо, при синдромі Луї-Бар цей клінічний феномен може з'являтися дещо пізніше, у віці 3–5 років.

Клінічний діагноз: синдром Луї-Бар (с.8147Т>С (р.Val2716Ala), с.8584+2Т>С (Splice donor), с.3178А>G (р.fle1060Val)) — неврологічний синдром у вигляді мозочкової атаксії, окорухової апраксії, бруксизму та комбінований імунodefіцит (дефіцит Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитотоксичних Т-клітин та ІgА).

Відповідно до отриманих клініко-лабораторних даних було призначено комплексне лікування. Для пригнічення репродуктивної активності герпесвірусної інфекції призначили противірусний хіміопрепарат валганцикловір перорально в дозі 450 мг двічі на добу протягом 1 місяця, за рахунок чого вдалося отримати негативний результат ПЛР крові і зменшити прояви афтозного стоматиту, лімфаденопатії та гепатолієнального синдрому в кінці курсу терапії. Для компенсації комбінованого імунodefіциту був призначений препарат діалізату суспензії лейкоцитів крові в дозі 4 мл в/м 1 раз на тиждень № 5. Раніше повідомляли про успіхи при застосуванні цього імунотерапевтичного агента при первинних клітинних і комбінованих імунodefіцитах людини [3], включаючи синдроми Віскотта — Олдрича [12] та Челдіака — Хігаші [11]. Для підвищення ефекту діалізату лейкоцитів крові додатково призначили пропес (екстракт альфа- і бета-дефензинів) у дозі 2 мл в/м через день на ніч № 15. За рахунок цієї імунотерапії вдалося досягти позитивних змін з боку порушених імунологічних показників — відзначалося зростання кількості Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові, що вказувало на часткову компенсацію наявного імунodefіциту. З метою лікування мозочкової атаксії призначили нейротропні препарати цереброкурин у дозі 2 мл в/м зранку через день № 15 та цитиколін у дозі 1000 мг (4 мл) в/м через день зранку № 15, чергуючи з цереброкурином, і отримали невеликий позитивний ефект в кінці курсу терапії, що полягав у деякому покращенні стійкості в позі Ромберга та утриманні рівноваги при ходьбі.

Даний клінічний приклад яскраво демонструє потенціал нейроімунологічного підходу до ведення пацієнтів, оскільки досліджувана дитина страждала як від імунodefіциту, так і від неврологічної дисфункції, що пов'язано з плейотропними ефектами мутованого гена, який був причиною розвитку хвороби. Отже, пацієнтка мала бути під наглядом щонайменше двох різних медичних спеціалістів — клінічного імунолога та невролога. Аналогічно з цим продемонстрована користь від подвійного підходу до терапії в таких випадках — імунотерапії та лікування опортуністичної інфекції за імунологічним напрямком та ноотропної

неврологічної терапії і нейрореабілітації відповідно до симптомів ураження ЦНС. Реактивовані форми EBV-інфекції дуже характерні для синдрому Луї-Бар [18, 19]. Хоча в даному клінічному випадку йдеться про доброякісну вірус-індуковану лімфопроліферацію, в науковій літературі існує чимало повідомлень про злоякісні пухлини, викликані EBV, при цій формі первинного імунodefіциту, включаючи MALT-лімфому [8] та хворобу Ходжкіна [13]. Своєчасне виявлення і адекватне лікування реактивованої опортуністичної вірусної інфекції може бути запорукою профілактики низки злоякісних новоутворень у дітей з синдромом Луї-Бар. Показано також позитивний вплив препарату діалізату лейкоцитів крові на стан клітинного імунітету у цих дітей, що може бути використано при проведенні подальших клінічних випробувань імунотерапевтичних підходів у імуноскомпрометованих пацієнтів.

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

Список літератури

1. Евтушенко С.К. и др. *Неврология раннего детского возраста*. Киев, 2016. 287 с.
2. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е. *Иммунодефицитные болезни человека*. Киев: Феникс, 2012. 596 с.
3. Мальцев Д.В. Показания к применению трансфер факторов в клинической практике. *Имунологія і алергологія: наука і практика*. 2019. № 2. С. 4-20.
4. Мухин А.С. *Неврология детского возраста*. Москва: Медицина, 2004. 764 с.
5. Abdulhag U.N., Liebster D., Eisenstein E.M., Berkun Y. Efficacy of Rituximab in Refractory Cold Agglutinin Hemolytic Anemia in a Patient with Ataxia-Telangiectasia. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015. Vol. 17(7). P. 455-456.
6. Alyasin S., Esmaeilzadeh H., Ebrahimi N. et al. Clinical Presentation of Ataxia-Telangiectasia. *Arch. Iran. Med.* 2019. Vol. 22(12). P. 682-686.
7. Asadollahi R., Britschgi C., Joset P. et al. Severe reaction to radiotherapy provoked by hypomorphic germline mutations in ATM (ataxia-telangiectasia mutated gene). *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020. e1409.
8. Bennett J.A., Bayerl M.G. Epstein-Barr virus-associated extra-nodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma) arising in the parotid gland of a child with ataxia telangiectasia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015. Vol. 37(2). e114-117.
9. Cipe F., Dogu F., Yildiran A., Yüksek M. An unusual clinical presentation: invasive *Candida non-albicans* infections in ataxia telangiectasia. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008. Vol. 18(6). P. 488-490.
10. Dineen R.A., Raschke F., McGlashan H.L., Pszczolkowski S. et al. Multiparametric cerebellar imaging and clinical phenotype in childhood ataxia telangiectasia. *Neuroimage Clin.* 2020. Vol. 25. P. 102-110.
11. Khan A., Hill J.M., Loeb E., MacLellan A., Hill N.O. Management of Chédiak-Higashi syndrome with transfer factor. *Am. J. Dis. Child.* 1973. Vol. 126(6). P. 797-799.

12. Levin A.S., Spitler L.E., Stites D.P., Fudenberg H.H. Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1970. Vol. 67(2). P. 821-828.
13. Li X.L., Wang Y.L. Ataxia-telangiectasia complicated with Hodgkin's lymphoma: A case report. *World. J. Clin. Cases.* 2020. Vol. 8(11). P. 2387-2391.
14. Pasini A.M., Gagro A., Roić G. et al. Ataxia Telangiectasia and Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics.* 2017. Vol. 139(2). e20161279.
15. Patiroglu T., Gungor H.E., Unal E. et al. Hashimoto thyroiditis associated with ataxia telangiectasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 25(3-4). P. 349-352.
16. Perez Maturo J., Gonzalez Cid M., Zavala L. et al. Novel Variants in ATM Causing Mild Ataxia-Telangiectasia: From Benchside to Bedside and Back Again. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2020. Vol. 7(6). P. 727-729.
17. Pitter K.L., Casey D.L., Lu Y.C. et al. Pathogenic ATM Mutations in Cancer and a Genetic Basis for Radiotherapeutic Efficacy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2020. djaa095.
18. Rubinstein J.D., Burns K., Absalon M. et al. EBV-directed viral-specific T-lymphocyte therapy for the treatment of EBV-driven lymphoma in two patients with primary immunodeficiency and DNA repair defects. *Pediatr. Blood Cancer.* 2020. Vol. 67(3). e28126.
19. Tatfi M., Hermine O., Suarez F. Epstein-Barr Virus (EBV)-Related Lymphoproliferative Disorders in Ataxia Telangiectasia: Does ATM Regulate EBV Life Cycle? *Front. Immunol.* 2019. Vol. 9. P. 3060.

Отримано/Received 30.08.2020

Рецензовано/Revised 09.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2020 ■

Мальцев Д.В.

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Клинический случай синдрома Луи-Бар с клинической картиной мозжечковой атаксии и EBV-индуцированного лимфопролиферативного синдрома

Резюме. В данном описании клинического случая представлена история болезни ребенка в возрасте 2 лет и 6 месяцев с картиной синдрома Луи-Бар. Отмечались проявления прогрессирующей мозжечковой атаксии, бруксизма, глазодвигательной апраксии и доброкачественного лимфопролиферативного синдрома, вызванного вирусом Эпштейна — Барр. Признаков телеангиэктазий не отмечалось, что может быть объяснено возрастом ребенка. При иммунологическом исследовании идентифицированы признаки комбинированного иммунодефицита с лимфопенией, снижением количества Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в крови, а также низкой сывороточной концентрацией молекул IgA. Содержание альфа-фетопротеина в сыворотке крови превышало верхнюю границу нормы в 15 раз. Генетический тест выявил три мутации в гене ATM, в частности две известные патогенные замены нуклеотидов в гетерозиготном состоянии — с.8147T>C (p.Val2716Ala)

и с.8584 + 2T>C (Splice donor) и одну неизвестную ранее мутацию — с.3178A>G (p.fle1060Val) — неопределенного диагностического значения в гетерозиготном состоянии. Проводили лечение валганцикловиром для подавления репродуктивной активности EBV, препаратом диализата лейкоцитов крови и пропесом для компенсации иммунодефицита и комбинированной терапией цереброкурином и цитиколином по поводу неврологического дефицита с частичным положительным эффектом. Данный клинический пример ярко демонстрирует потенциал нейроиммунологического подхода к ведению пациентов, поскольку исследуемый ребенок страдал как иммунодефицитом, так и неврологической дисфункцией, что связано с плейотропными эффектами мутировавшего гена, который был причиной развития болезни.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит; герпесвирусная инфекция; иммунотерапия; нейрореабилитация

D.V. Maltsev

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

A clinical case of Louis-Bar syndrome with a clinical picture of cerebellar ataxia and EBV-associated lymphoproliferative syndrome

Abstract. This description of the clinical case presents the medical history of the child aged 2 years and 6 months with a picture of Louis-Bar syndrome. Manifestations of progressive cerebellar ataxia, bruxism, oculomotor apraxia, and benign lymphoproliferative syndrome caused by Epstein-Barr virus have been reported. No signs of telangiectasia were noted, which may be explained by the age of the child. The immunological study identified signs of combined immunodeficiency with lymphopenia, a decrease in the number of T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes in the blood, as well as low serum IgA concentration. The content of alpha-fetoprotein in the serum exceeded the normal upper limit by 15 times. Genetic test revealed three mutations in the ATM gene, in particular two known pathogenic nucleotide substitutions in the heterozygous state — c.8147T>C (p.Val2716Ala)

and c.8584+2T>C (Splice donor), and one previously unknown mutation — c.3178A>G (p.fle1060Val) of uncertain diagnostic value in the heterozygous state. Valganciclovir was prescribed to inhibit reproductive activity of Epstein-Barr virus, leukocyte dialysate and propes — to compensate the immunodeficiency, and combination therapy with cerebrocurin and citicoline — for neurological deficits with a partial positive effect. This clinical example demonstrates the potential of a neuroimmunological approach to patient management, as the examined child suffered from both immunodeficiency and neurological dysfunction due to the pleiotropic effects of the mutated gene that caused the disease.

Keywords: primary immunodeficiency; herpesvirus infection; immunotherapy; neurorehabilitation

УДК 616-036.22:616.9:616.97

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221962>

Сіделковський О.Л., Федоров П.А., Марусиченко В.В., Ігнатіщев М.Р.

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

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

Ураження нервової системи, асоційоване з ВІЛ-інфекцією (клінічний випадок)

Резюме. Сьогодні тільки на Східну Європу припадає не менше ніж 130 тисяч нових випадків зараження ВІЛ, що, безсумнівно, свідчить про актуальність цієї медичної проблеми. У нашій країні середній показник захворюваності на імунodefіцит серед населення становить 58 випадків на 100 тис. осіб. Відомо, що захворювання викликає РНК-умісний вірус імунodefіциту людини. Вивчено 2 його типи — ВІЛ-1 і ВІЛ-2, які мають безліч підтипів. Важливою клінічною особливістю цього вірусу є його тропність до клітин нервової та імунної систем людини. Основну групу ризику становлять ін'єкційні наркомани, реципієнти крові та особи з низькою соціальною відповідальністю. Механізм ураження нервової системи у випадку ВІЛ пов'язаний з безпосередньою дією вірусу на функцію нервової клітини, а також із нейротоксичним впливом продуктованих вірусом токсинів. Слід підкреслити, що опосередкований вплив на нервову систему обумовлений опортуністичними інфекціями, пухлинами, а також токсичною дією антиретровірусної терапії на організм хворого. Провідними шляхами проникнення вірусу в ЦНС і ліквор є гематогенний і периневральний. Ураження нервової системи у випадках СНІДу представлено комплексом СНІД — деменція, гострим асептичним менінгітом, ВІЛ-асоційованою мієлопатією, патологією периферичної нервової системи, а також впливом опортуністичних інфекцій та новоутворень. Зазначимо, що комплекс СНІД — деменція — це клінічний синдром підкірково-лобової деменції, що розвивається на тлі вираженої імуносупресії і системних проявів ВІЛ/СНІДу. Водночас когнітивні порушення зазвичай поєднуються з розладами емоційно-поведінкової сфери. У термінальній стадії захворювання розвивається акінетичний мутизм. Нерідко рухові розлади дебютують симптомами паркінсонізму і тремором, міоклонічним гіперкінезом, мозочковими й пірамідними симптомами. Розлад глибокої чутливості проявляється спастичним парепарезом нижніх кінцівок із сенситивною атаксією, часто виникають епілептичні напади. Сучасна терапія ВІЛ-інфекції представлена високоактивною антиретровірусною терапією, спрямованою на блокування реплікації вірусу й уповільнення прогресування захворювання (зидовудин, ставудин, абакавір тощо). Проводяться імунотерапія, лікування опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань. Первинна профілактика спрямована на запобігання поширенню інфекції серед населення статевим і парентеральним шляхами, а також на роботу з групами ризику. У цій статті наведено клінічний випадок ураження нервової системи, асоційований з ВІЛ-інфекцією, а також розглянуто етіологію, патогенез, особливості перебігу, діагностики та лікування хворих на нейроСНІД.

Ключові слова: нейроСНІД, СНІД — деменція; ВІЛ-асоційована мієлопатія; ВІЛ-асоційована енцефалопатія

НейроСНІД — це узагальнена назва клінічних форм ураження нервової системи у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом.

Відомо, що тільки за 2017 рік на Східну Європу припало не менше ніж 130 тисяч нових випадків зараження ВІЛ, що, безсумнівно, підтверджує актуальність цієї медичної проблеми. В Україні середній показник інфікованості синдромом імунодефіциту людини становить 58 випадків на 100 тис. осіб. Загалом сьогодні у світі нараховується близько 45 млн ВІЛ-позитивних осіб.

Відповідно до класифікації експертів ВООЗ (1990), ураження нервової системи у випадках ВІЛ віднесено до чотирьох розділів:

1) симптомокомплекси, обумовлені прямим впливом ВІЛ на нервову систему;

2) інші ураження нервової системи, пов'язані з ВІЛ (гострий асептичний менінгіт, прогресуюча енцефалопатія);

3) ВІЛ-асоційовані ураження (запальні поліневропатії, запальні міопатії);

4) ураження нервової системи опортуністичними інфекціями й пухлинами.

Захворювання викликає РНК-умісний вірус імунодефіциту людини. Сьогодні вивчено 2 типи вірусу — ВІЛ-1 і ВІЛ-2, які мають безліч підтипів.

Відмінною особливістю цього вірусу є його тропність до клітин нервової та імунної систем людини. Групами ризику є ін'єкційні наркомани, реципієнти крові та особи з низькою соціальною відповідальністю.

В основі патогенезу ураження нервової системи у випадках ВІЛ лежить безпосередня дія вірусу на функцію нервової клітини, а також нейротоксичний вплив продукованих вірусом токсинів. Вторинний вплив на нервову систему обумовлений опортуністичними інфекціями, пухлинами, а також токсичною дією антиретровірусної терапії. Чимале значення мають аліментарні та метаболічні порушення.

Головними шляхами проникнення вірусу в ЦНС і ліквор є гематогенний і периневральний.

Клінічна картина ураження нервової системи у випадках СНІДу представлена комплексом СНІД — деменція, гострим асептичним менінгітом, ВІЛ-асоційованою мієлопатією, патологією периферичної нервової системи. Вторинні ураження нервової системи пов'язані з опортуністичними інфекціями і новоутвореннями.

Комплекс СНІД — деменція — це клінічний синдром підкірково-лобової деменції, що розвивається на тлі вираженої імуносупресії і системних проявів ВІЛ/СНІДу. Перебіг захворювання поступово прогресує, що характеризується когнітивними, руховими і поведінковими розладами. Когнітивні порушення зазвичай поєднуються з розладами емоційно-поведінкової сфери. Поступово у пацієнтів розвивається сплутаність свідомості, порушується орієнтація. У фінальній стадії деменції формується акінетичний мутизм.

Рухові розлади дебютують симптомами паркінсонізму і тремором, міоклонічним гіперкінезом, мозочковими і пірамідними симптомами. Унаслідок порушень

глибокої чутливості розвивається спастичний парализ нижніх кінцівок із сенситивною атаксією, виникають епілептичні напади.

Слід підкреслити, що діагностичний алгоритм обстеження пацієнта з підозрою на нейроСНІД складається зі специфічної лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції за допомогою імунологічного і радіоімунного аналізів, імуного блотингу, за допомогою якого проводиться визначення в крові специфічних антигенів та імуноглобулінів (антитіла до ВІЛ виявляються протягом 3 місяців після інфікування у більшості хворих). Водночас важливого значення набуває визначення ретровірусу і вірусної РНК у крові.

Під час дослідження ліквору визначаються лімфоцитарний плеоцитоз і ВІЛ. За показаннями проводяться електроенцефалографія, електроенцефалографія (ЕЕГ), комп'ютерна томографія (магнітно-резонансна томографія (МРТ)) головного мозку, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія.

Сучасна терапія ВІЛ-інфекції представлена високоактивною антиретровірусною терапією (ВААРТ), спрямованою на блокування реплікації вірусу і уповільнення прогресування захворювання (зидовудин, ставудин, абакавір тощо). Проводяться імунотерапія, лікування опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань. Первинна профілактика спрямована на запобігання поширенню інфекції серед населення статевим і парентеральним шляхами, а також на роботу з групами ризику.

Клінічний випадок

Пацієнт С., 38 років, бізнесмен, надійшов у клініку 09.04.2020. Зі слів родичів, останнім часом значно погіршилися пам'ять, увага, з'явилися «дивацтва» у поведінці, хворий став загальмованим.

З анамнезу відомо, що пацієнт протягом декількох років стоїть на обліку в Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Рекомендовану антиретровірусну терапію не приймав.

У кінці грудня 2019 року, після перенесеної хворим психотравми, родичі пацієнта відзначили появу вищезгаданих скарг, які з плином часу значно збільшилися.

Неврологічний статус: астенізований, емоційно лабільний, пам'ять значно знижена, тест MMSE — 23 бали (норма 30) — легка деменція.

Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій — 23 бали (норма 30) — легка деменція.

Мовлення уповільнене, з частими зупинками. На питання пацієнт відповідає неточно, без вірогідного зв'язку з подіями в минулому.

Очні щілини й зіниці D = S, фотореакції мляві. Реакції на акомодацию і конвергенцію знижені. Відзначається легка асиметрія носогубних складок, субкортикальні рефлекси позитивні. Язик по середній лінії. Бульбарні розлади відсутні, піднебінний рефлекс збережений.

Сухожильні рефлекси D = S, високі, позитивний симптом Бабінського з двох сторін, черевні рефлекси збережені. М'язовий тонус у кінцівках підвищений (по-

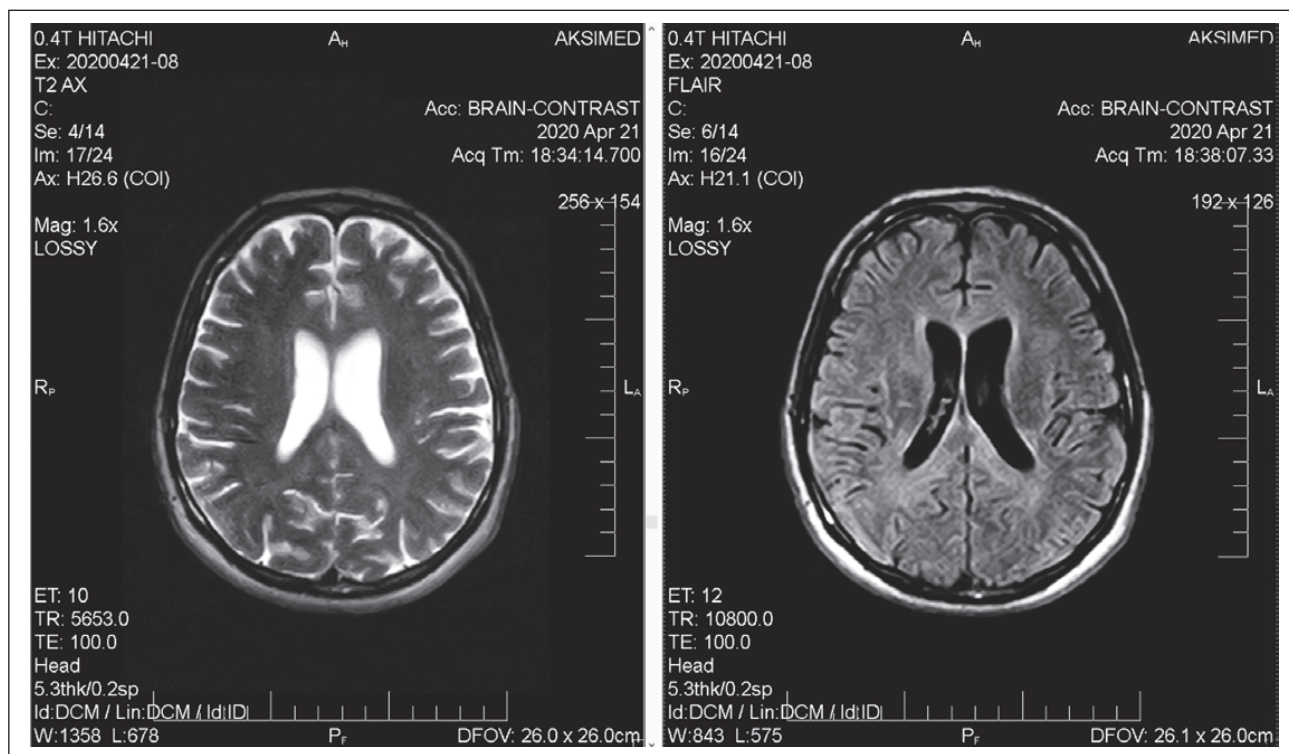


Рисунок 1. МРТ головного мозку з контрастуванням

зитивний симптом Нойка — Ганева). Чутливих порушень не виявлено. У позі Ромберга пацієнт нестійкий. Пальценосову пробу виконує з промахуванням. Тазовий контроль збережений.

Показники лабораторно-діагностичного скринінгу. ОАК: лейкопенія — 3,70 (4–9), тромбоцитопенія — 52 (160–360), ШОЕ — 28 мм/год (1–10), T_4 вільн — 0,8 (0,93–1,7). ОАМ, глюкоза крові, печінкові та ниркові проби, ТТГ, T_3 вільн, коагулограма, ревмопроби — у нормі.

Анти HCV (+); ПЛР крові як. — ВПГ 1/2, ЕБВ, ЦМВ, HHV-6 — не виявлено, IgG *Toxoplasma gondii* — 228,42 (більше 10 — позитивний).

Рівень CD4 — 86 кл/мкл (8,0 %).

Антитіла до ВІЛ-1/2 виявлено.

ЕЕГ з когнітивними потенціалами: відзначається виснаження уваги і зниження обсягу оперативної пам'яті на пред'явлені слухові стимули.

На сагітальних зрізах МРТ головного мозку: ознаки дисциркуляторної енцефалопатії (церебральної мікроангіопатії — відповідно до шкали Fazekas 0–I). Відзначаються поодинокі МР-ознаки церебральної мікроангіопатії.

Огляд психіатром: астенічний розлад з епізодами психотичних порушень.

Огляд гематологом: вторинна тромбоцитопенія на тлі вірусного гепатиту С. ВІЛ-інфекція.

Огляд інфекціоністом: ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV: ВІЛ-асоційована енцефалопатія. HCV-паст-інфекція. Вторинна тромбоцитопенія.

З огляду на імунологічні дані, дані клінічних, лабораторних, інструментальних обстежень пацієнту запропонована ВААРТ: DTG/3TC/TDF (50/300/300 мг/добу).

З метою профілактики туберкульозу рекомендований прийом ізоніазиду, табл. 0,3 г: по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 6 місяців.

Превенція пневмоцистної пневмонії досягнута прийомом бісептолу 480 мг: по 2 таблетки 1 раз на добу, до підвищення рівня CD4 до 200 кл/мкл.

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

Список літератури

1. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного и вторичного нейроСПИДа. Вестник клинической больницы. 2009. № 51. С. 17–23.
2. Евтушенко С.К. и соавт. Диагностика и лечение пораженный нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц при первичном и вторичном нейроСПИДе. Метод. рекомендации. Киев, 2001. 36 с.
3. Евтушенко С.К. и соавт. НейроСПИД как одна из актуальных проблем современной практической неврологии. Международный неврологический журнал. 2006. № 5. С. 18–29.
4. Евтушенко С.К., Єфіменко О.М. Прояви ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих та стратегія подальшого спостереження. Міжнародний неврологічний журнал. 2015. № 4. С. 20–28.
5. Зайцев И.А., Мирошніченко В.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Новости медицины и фармации. Тематич. вып. «Инфекционные болезни». 2010. № 330.
6. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 № 1292 «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування

антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції». URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05062019-1292-pro-zatverdzhennja-novogo-klinichnogo-protokolu-iz-zastosuvannja-antiretrovirusnih-preparativ-dlja-likuvannja-ta-profilaktiki-vil-infekcii>

7. Сиделковский А.Л. Неврология: Атлас-справочник. Киев: Паблш Про, 2020. 856 с.

8. Тимченко В.Н., Гузеева В.И., Архипова Ю.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции. Детские инфекции. 2009. № 1. С. 32-35.

9. Gray F., Adle-Biasette H., Chretien F. Neuropathology and neurodegeneration in human immunodeficiency virus infection. Pathogenesis of HIV-induced lesions of the brain, correlations with HIV-associated disorders and modifications according to treatments. Clin. Neuropathol. 2001. № 20. P. 146-155.

10. Manfredi R. AIDS and Other Manifestations of HIV Infection. JAMA. 2005. № 293. P. 1393-1393.

Отримано/Received 01.10.2020

Рецензовано/Revised 12.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.10.2020 ■

Сиделковский А.Л., Федоров П.А., Марусиченко В.В., Игнатицев М.Р.

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

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

Поражение нервной системы, ассоциированное с ВИЧ-инфекцией (клинический случай)

Резюме. На сегодняшний день только на Восточную Европу приходится не менее 130 тысяч новых случаев заражения ВИЧ, что, несомненно, отражает актуальность данной медицинской проблемы. В нашей стране средний показатель инфицированности вирусом иммунодефицита человека составляет 58 случаев на 100 тыс. человек. Известно, что заболевание вызывает РНК-содержащий вирус иммунодефицита человека. Изучены 2 его типа — ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые имеют множество подтипов. Важной клинической особенностью этого вируса является его тропность к клеткам нервной и иммунной систем человека. Основную группу риска заболевания составляют инъекционные наркоманы, реципиенты крови и лица с низкой социальной ответственностью. Механизм поражения нервной системы при ВИЧ связан с непосредственным действием вируса на функцию нервной клетки, а также нейротоксичным влиянием продуцируемых вирусом токсинов. Следует подчеркнуть, что опосредованное воздействие на нервную систему обусловлено оппортунистическими инфекциями, опухолями, а также токсическим действием антиретровирусной терапии на организм больного. Ведущими путями проникновения вируса в ЦНС и ликвор являются гематогенный и периневральный. Поражение нервной системы при СПИДе представлено комплексом СПИД — деменция, острым асептическим менингитом, ВИЧ-ассоциированной миелопатией, патологией периферической нервной системы, а также влиянием оппортунистических инфекций и новообразований. Отметим, что комплекс СПИД — деменция — это клинический

синдром подкорково-лобной деменции, развивающейся на фоне выраженной иммуносупрессии и системных проявлений ВИЧ/СПИДа. В то же время когнитивные нарушения обычно сочетаются с расстройствами эмоционально-поведенческой сферы. В терминальной стадии заболевания развивается акинетический мутизм. Нередко двигательные расстройства дебютируют симптомами паркинсонизма и тремором, миоклоническим гиперкинезом, мозжечковыми и пирамидными симптомами. Расстройство глубокой чувствительности проявляется спастическим паразетозом нижних конечностей с сенситивной атаксией, часто возникают эпилептические припадки. Современная терапия ВИЧ-инфекции представлена высокоактивной антиретровирусной терапией, направленной на блокирование репликации вируса и замедление прогрессирования заболевания (зидовудин, ставудин, абакавир и др.). Проводятся иммунотерапия, лечение оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний. Первичная профилактика направлена на предупреждение распространения инфекции среди населения половым и парентеральными путями, а также работу с группами риска. В данной статье приведен клинический случай поражения нервной системы, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, а также рассмотрены этиология, патогенез, особенности течения, диагностики и лечения больных нейроСПИДом.

Ключевые слова: нейроСПИД; СПИД — деменция; ВИЧ-ассоциированная миелопатия; ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия

A.L. Sidelkovsky, P.A. Fedorov, V.V. Marusichenko, M.R. Ignatichiev

Clinic of Modern Neurology "AKSIMED", Kyiv, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Damage to the nervous system associated with HIV infection (a clinical case)

Abstract. In Eastern Europe, at least 130 thousand new cases of HIV infection have been registered, which undoubtedly reflects the urgency of this medical problem. In our country, the average rate of human immunodeficiency infection is 58 cases per 100 thousand people. It is known that the disease is caused by an RNA-containing human immunodeficiency virus. Two types of it have been studied — HIV-1 and HIV-2, which have many subtypes. An important clinical feature of this virus is its tropism to cells of the human nervous and immune systems. The main risk group for the disease is injecting drug users, blood recipients, and people with

low social responsibility. The impairment of the nervous system in AIDS is represented by the AIDS-dementia complex, acute aseptic meningitis, HIV-associated myelopathy, pathology of the peripheral nervous system, as well as the influence of opportunistic infections and neoplasms. This article presents a clinical case of lesions of the nervous system associated with HIV infection and also considers the etiology, pathogenesis, features of the course, diagnosis, and treatment of patients with neuro-AIDS.

Key words: neuro-AIDS; AIDS dementia; HIV-associated myelopathy; HIV-associated encephalopathy

Анатолій Леонідович Горб

Анатолій Леонідович Горб народився 18 листопада 1958 року на Херсонщині. Протягом 1976–1982 років навчався на лікувальному факультеті Кримського державного медичного інституту. Після закінчення продовжив навчання в інтернатурі за спеціальністю «невропатологія» у Херсонській обласній лікарні. Після закінчення інтернатури працював районним неврологом, завідувачем неврологічного відділення Іванівської центральної районної лікарні Херсонської області, де захопився педіатричною неврологією. У 1988 році був призначений завідувачем неврологічного відділення закладу, а згодом — головним дитячим неврологом Управління охорони здоров'я.

Дитячу неврологію вивчав у провідних установах України: Інституті педіатрії, акушерства і гінекології Академії медичних наук України (к.м.н. Р.Н. Гершман, к.м.н. О.П. Перфілов, д.м.н. Л.Г. Кирилова), кафедра дитячої психіатрії та неврології (доценти О.М. Саган, В.Ю. Мартинюк), Донецькому національному медичному університеті (проф., д.м.н. С.К. Євтушенко). Був одним з організаторів Першого українсько-баварського симпозіуму, ініціював його проведення у м. Херсоні (1994 рік). Ініціював створення протипароксизмального центру, одного з перших в Україні. Удосконалення спеціалізованої допомоги дітям з епілепсіями дозволило покращити якість лікування й знизити дитячу інвалідність в Херсонській області, з приводу дитячих епілепсій — у два рази.

У 2007 році започаткував щорічні освітні міжрегіональні науково-практичні конференції з актуальних питань дитячої неврології для медичної спільноти Південного регіону України й забезпечив проведення 14 конференцій за участю провідних наукових установ України.

Неодноразово очолював дослідницькі групи з клінічних досліджень, у тому числі міжнародних. За роки роботи підготував понад 20 дитячих неврологів в



інтернатурі, постійний керівник стажування лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики з актуальних питань дитячої неврології. Автор понад 80 статей, тез у медичних виданнях України й понад 40 презентацій на міжрегіональних, національних, міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах. Автор посібників «Стартова та підтримуюча терапія епілептичних нападів» (2008 рік), «Складна дитина» (2018 рік, 276 с.).

Анатолій Леонідович — член Української протиепілептичної ліги й Асоціації дитячих неврологів України. З 2010 року — віцепрезидент Асоціації дитячих неврологів України.

За вагомий особистий внесок у розвиток охорони здоров'я і високий професіоналізм нагороджений Почесною грамотою і Подякою МОЗ України, численними грамотами й подяками Департаменту управління охорони здоров'я. У 2011 році Указом Президента України присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України».

За 32 роки роботи головним дитячим неврологом Херсонської області Анатолій Леонідович виховав покоління дитячих неврологів, які успішно працюють не тільки на Херсонщині, а й у різних регіонах України, створив одну з найефективніших обласних дитячих неврологічних служб.

Анатолій Леонідович — це не тільки дитячий невролог — професіонал високого рівня, вчений високої ерудиції, він порядна й чуйна людина. Анатолій Леонідович заслужено має високий професійний авторитет серед дитячих неврологів України.

Лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, академік АНВШ України, професор кафедри неврології і дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор С.К. Євтушенко ■

УДК 616.8-036.11-085+737:61.09

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.8.2020.221963>

Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Верзілов С.М., Лівенцова К.В., Синяченко Т.Ю.,
Верзілова С.Ф.

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Неврологія України у дзеркалі екзонумії

Резюме. Метою роботи був аналіз історії неврології України за матеріалами екзонумії. Екзонумія (форма медальєрного образотворчого мистецтва) — галузь історичної науки нумізматики (від латинського *numisma* — «монета»), що зародилась у XIX столітті і стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою та правом, включає тематичне вивчення медалей і плакет. Медаль стала прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. Уданій роботі подано каталог 43 нумізматичних матеріалів (медалей), в тому числі деяких унікальних, вперше наведених, згадуються короткі біографії медиків (21 особа), які зробили неоціненний внесок у формування цієї наукової дисципліни. На превеликий жаль, поки що пам'ять про знаменитих лікарів минулого недостатньо відзначена випуском нумізматичної продукції, тому в майбутньому сподіваємося на планомірний підхід до цієї справи, на цілеспрямовану пропаганду досягнень неврології засобами нумізматики (екзонумії), що подає наочний приклад для вивчення історії медицини, сприяє підвищенню рівня освіченості лікарів. Автори розраховують на появу нових цікавих матеріалів про такі малі форми образотворчого мистецтва.

Ключові слова: медицина; неврологія; історія; нумізматика; екзонумія

Вступ

Розвиток неврології має довгу історію [1, 2]. Ще понад 2000 років до Р.Х. захворювання нервової системи лікували нібито дві категорії фахівців — ашіпу (заклинателі) та ашу (священники) [3]. Окремі аспекти неврологічної патології вивчали лікарі епохи Античності та Середньовіччя [4, 5]. Слід зазначити, що клінічні ознаки захворювання центральної нервової системи (наприклад, менінгіту) досить докладно описані класиками літератури у героїв їх творів починаючи з XVI століття [6–8].

Історичні події добре ілюструють матеріали нумізматики (слово «нумізматика» походить від латинського *numisma* — «монета», що означає «звичай, який встановився», «громадський порядок», «традиція», «правова норма»), яка зародилась в XIX столітті та є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [9]. До нумізматичних матеріалів належать медалі, а якнайкраще віддзеркалюють історію медицини різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія, або паранумізматика). Медаль

є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. Зараз понад 20 тис. монет і пам'ятних медалей становлять галузь медичної нумізматики [10]. На перших монетах із медичною тематикою містилися бог Асклепій зі своїм посохом, змія та кадуцей [11]. Перший винахід металеві монети із засвідчуючими зображеннями і написами відбувся у двох сусідніх регіонах Егеїди — Лідійському царстві на західному узбережжі Малої Азії (685 р. до Р.Х.) та на острові Егіна у Греції (між півостровом Пелопоннес і Аттикою). Медицину було відображено вже на античних монетах Стародавніх Греції та Риму [12]. Необхідно підкреслити, що неврологічні міфологічні сюжети можна зустріти на монетах тетрадрахмах періоду Античності [13]. Видатні вчені-неврологи також удостоїлися випуску меморіальних медалей [14, 15].

Мета роботи: оцінити розвиток української неврології, відображеної на нумізматичних матеріалах екзонумії. Вперше проаналізовано 43 медалі, що за багато років становили певний каталог із коротким описом історичних подій. Умовними позначками в даній роботі стали: [●] — медаль та [●*] — медаль з підвіскою.



1 [●]



2 [●]



3 [●*]



4 [●]



5 [●]



6 [●]



7 [●]



8 [●]



9 [●]



10 [●]



11 [●]



12 [●]



13 [●]



14 [●]



15 [●]



16 [●]



17 [●*]



18 [●]



19 [●]



20 [●]



21 [●]



22 [●]



23 [●]



24 [●]



25 [●]



26 [●]



27 [●]



28 [●*]



29 [●]



30 [●]



31 [●]



32 [●]



33 [●]



34 [●]



35 [●]



36 [●]



37 [●]



38 [●]



39 [●]



40 [●]



41 [●]



42 [●]



43 [●]

Результати

В 1070 році в Києво-Печерському монастирі було улаштовано богодільню, в якій лікували непрацездатних і калічних хворих. В XII столітті князь Чернігівський Микола Давидович (~ 1080–1143) побудував в Києві спеціальний лікувальний монастир. «Києво-Печерський патерик» доніс до нас відомості про Агапіта, який у XI столітті лікував у Києво-Печерській лаврі. Чернець Агапіт Печерський (?–1095) (рис. 1–5), який народився в Києві, прийшов у монастир ще за Антонія та вважається першим українським справжнім лікарем, зцілював хворих з патологією периферійної нервової системи і хребта молитвами та лікувальними травами, був прозваний «безмездником», оскільки не брав за лікування платні. Його мощі вже 9 століть лежать у Ближніх печерах Києво-Печерської лаври, він канонізований православною церквою як преподобний. Ураження головного мозку з порушеннями психіки одним з перших намагався лікувати Юрій Михайлович Дрогобич (Донат-Котермак, відомий як Джорджо да Леополі — Юрій зі Львова) (1450–1494) (рис. 6–8) — український учений епохи Відродження, лікар, освітній діяч, поет, філософ, астроном, який народився у Дрогобичі на Львівщині, наукові ступені бакалавра (1470 р.) та магістра (1473 р.) здобув у Ягеллонському університеті Кракова (Польща), вивчав медицину і вільні мистецтва в Болонському університеті

(Італія), де обіймав посаду ректора, став доктором філософії (1478 р.) та медицини (1482 р.).

Фундаментальні морфологічні дослідження з неврології були виконані видатним анатомом і гістологом Володимиром Олексійовичом Бецом (1834–1894) (рис. 9), який народився в селі Татарівщині, що на Чернігівщині, в 1860 році закінчив медичний факультет Київського університету Св. Володимира, обіймав посаду завідувача кафедри анатомії в alma mater, від 1871 року був також консультантом із нервових хвороб при Кирилівській лікарні в Києві, відкрив рухову зону кори головного мозку, а в 1874 році описав велетенські пірамідні нервові клітини (названі його ім'ям) (рис. 10).

Фундатором нейрофізіології по праву вважається видатний вчений Іван Михайлович Сеченов (1829–1905) (рис. 11–18), який народився у селі Теплий Стан Симбірської губернії, навчався в Головному інженерному училищі Петербурга, від 1848 року проходив військову службу у Києві, в 1851 році вступив вільним слухачем на медичний факультет Московського університету (закінчив його з відзнакою у 1856 році), протягом 3 років стажувався в Німеччині, після чого був обраний професором кафедри фізіології Новоросійського (Одеського) університету, розробляв проблеми психофізіології та теорії пізнання, став творцем вчення про психоневрологічну регуляцію. Від 1915 року в Новоро-

сійському (Одеському) університеті працював відомий нейрофізіолог, Герой Соціалістичної Праці (1964 р.), академік Іван Соломонович Беріташвілі (1884–1974) (рис. 19, 20), який разом з Г. Джаспером та Г. Гасто заснував Міжнародну організацію з дослідження мозку.

Уродженець Одеси, випускник Харківського університету, академік, заслужений професор *alma mater*, науковий керівник Українського інституту експериментальної медицини Володимир Петрович Воробійов (1876–1937) (рис. 21, 22) розробляв проблеми функціональної анатомії нервової системи, відкрив нові закони структурної організації головного мозку, запропонував методи прижиттєвого контролю за допомогою вшитих електродів, диференційованого забарвлення симпатичних нервів, описав нерви шлунка. Із В.П. Воробійовим тісно співпрацював професор Микола Дмитрович Довгялло (1898–1966) (рис. 23, 24), який закінчив у 1925 році Новоросійський (Одеський) медичний інститут, обіймав посаду завідувача кафедри анатомії Сталінського (Донецького) медичного інституту, досліджував нерви стравоходу, розробляв питання васкуляризації нервової системи, багато часу приділяв удосконаленню методу селективного забарвлення периферійних нервів. Учень і послідовник В.А. Воробійова, автор відомого «Атласу анатомії людини», професор Рафаїл Давидович Синельников (1896–1981) (рис. 25) народився у Бердянську Таврійської губернії, колишньому форпості запорізьких козаків, навчався та працював у Харківському медичному інституті, від 1937 року обіймав посаду завідувача кафедри анатомії, вивчав іннервацію сечового міхура, проводив морфологічні дослідження нервової системи залоз внутрішньої секреції та шкіри.

До відомих нейрофізіологів належать два Героя України — академіки П.Г. Костюк (рис. 26) і В.М. Казаков (рис. 27, 28). Платон Григорович Костюк (1924–2010) був корінним киянином, закінчив біолого-грунтознавчий факультет Київського університету, після чого продовжив навчання в Київському медичному інституті, став засновником Міжнародного центру молекулярної фізіології, обіймав посади директора Інституту фізіології імені О.О. Богомольця Національної академії наук України, в 1985–1990 рр. — голови Верховної Ради УРСР. Він вивчав синаптичні процеси у спинному мозку, першим застосував мікроелектродну техніку для дослідження структурно-функціональної організації нервових центрів і молекулярно-біофізичних механізмів збудження та гальмування в нервових клітинах, запропонував методику внутрішньоклітинної перфузії тіла нейрона. Валерій Миколайович Казаков (1938–2019), уродженець білоруських Белиничів Могильовської області, закінчив Вінницький медичний інститут, обіймав посади завідувача кафедри фізіології та ректора (1985–2010 рр.) Донецького медичного університету, уперше сформулював закономірності кортико-лімбічних взаємодій як нейрофізіологічної основи адаптивної поведінки людини, розробив концепцію релейної функції таламуса.

Знаменитим неврологом-клініцистом був уродженець Чернігівщини, випускник Київського універ-

ситету Св. Володимира, професор *alma mater*, а потім медичного факультету Загребського університету Михайло Микитович Лапинський (1862–1947) (рис. 29). Він вивчав патологію судин при захворюваннях периферійної нервової системи, розробляв методи діагностики та лікування спастичного паралічу, досліджував будову капілярів кори головного мозку, ураження нервової системи при цукровому діабеті. В селі Потоки Кременчуцького району на Полтавщині народився відомий лікар-невролог Євген Григорович Дубенко (1929–2020) (рис. 30), який закінчив Харківський медичний інститут, де потім працював на кафедрі нервових хвороб, став членом Європейської федерації неврологічних товариств і Комітету з освіти Всесвітньої неврологічної федерації, був обраний головою Харківського наукового товариства неврологів. Майбутній академік Борис Микитович Маньковський (1883–1962) (рис. 31) навчався на медичному факультеті Київського університету Св. Володимира, але за участь у студентських виступах 1905 року був відрахований без права оновлення і продовжив навчання в Лейпцизькому університеті, а після його закінчення стажувався в Парижі. В 1909 році він закінчив медичний факультет Київського університету Св. Володимира (учень М.М. Лапинського), приступив до роботи на кафедрі нервових хвороб в *alma mater*, від 1918 року обіймав посаду завідувача нервово-патологічним відділом, у 1922–1941 рр. був завідувачем кафедри нервових хвороб Київського інституту удосконалення лікарів, науковим керівником Психоневрологічного інституту (1927–1948 рр.). Уродженець Риги (Латвія) Сергій Миколайович Давиденков (1880–1961) (рис. 32) навчався у Петербурзькій військово-медичній академії (1898–1899 рр.), в 1899–1900 рр. — у Петербурзькому та в 1901–1902 рр. в Юр'євському (Тарту, Естонія) університетах, а закінчив у 1904 році медичний факультет Московського університету, працював неврологом у Харківській губернії, від 1912 року — на кафедрі неврології Харківського університету та одночасно в Харківському жіночому університеті, вивчав спадкові хвороби та травматичні пошкодження нервової системи, вперше описав синдром горметонії, виділив різні типи перебігу епідемічного енцефаліту. Проблеми туберкульозного менінгіту у дітей розробляв уродженець Курська, випускник Харківського університету, де потім працював, відомий педіатр Володимир Олександрович Белоусов (1895–1971) (рис. 33).

Зупинимось на історії вітчизняної нейрохірургії. Як відомо, трепанацію черепа при посттравматичній епілепсії виконували лікарі ще в Стародавньому Єгипті [16]. Спадщина батька медицини Гіппократа з трепанації черепа [17], травм голови та деформацій хребта дала базове розуміння багатьох фундаментальних нейрохірургічних принципів, що використовуються сьогодні [18, 19]. Трепанація черепа як стародавня форма примітивної краніотомії виконувалася лікарями Китаю понад 1000 років тому [20]. У XIII столітті в церкві Сант-Агостіно в Поджибонсі (Тоскана, Італія) був знайдений череп після трепанації із заміщенням дефекту кістковим трансплантатом [21]. В цілому нейрохірургія

як наука почала формуватися в Європі з кінця XV — початку XVI століття [22], а свій розвиток вона отримала в XIX столітті [23].

Батьком української хірургії загалом і, зокрема, нейрохірургії почасти був основоположник анатомо-фізіологічного напрямку у медицині та вчення про провідну роль головного мозку в життєдіяльності організму Єфрем Йосипович Мухін (1766–1850) (рис. 34), який з'ясував закономірності рефлекторної теорії, основну роль нервової системи у виникненні захворювань (теорія нервізму), оперував на головному мозку. Він народився в українському селі Зарожному, навчався в Харківському духовному колегіумі, викладав у Єлисаветградській медико-хірургічній школі (сучасне місто Кропивницький), став заслуженим професором Московського університету та професором Московської медико-хірургічної академії, дійсним статським радником. Основоположник нейрохірургії, перший офіційний лікар-нейрохірург у світі Людвіг Мартинович Пуусеп (1875–1942) (рис. 35) народився у Києві, в 1885–1894 рр. навчався в Київській гімназії, в 1899 році закінчив Петербурзьку військово-медичну академію з відзнакою «*medicus cum eximia laude*» і був занесений на мармурову дошку пошани, першим отримав звання професора за спеціальністю «хірургічна невропатологія», обіймав посади директора нейрохірургічної клініки, декана медичного факультету Петербурзького психоневрологічного інституту, створив заклад «неврологічна клініка Тартуського університету».

Один із фундаторів нейрохірургії, академік, Герой Соціалістичної Праці Микола Нілович Бурденко (1876–1946) (рис. 36–39) народився в селі Каменці Нижньо-Ломівського повіту Пензенської губернії в українській родині, вважав себе нащадком запорізьких козаків, закінчив медичний факультет Юр'ївського (зараз — Тартуський) університету, працювати лікарем почав в Україні у Херсонській губернії, від 1923 року обіймав посаду завідувача кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії Московського університету, а за рік став директором хірургічної клініки. В 1934 році він заснував у Москві нейрохірургічний науково-дослідний інститут, який очолював до кінця життя. З перших днів II Світової війни був головним хірургом Радянської армії, в 1944 році став першим президентом Академії медичних наук СРСР.

Засновником української школи нейрохірургів був уродженець Єрвана Олександр Іванович Арутюнов (1904–1978) (рис. 40, 41), який обіймав посаду завідувача нейрохірургічної клініки в Києві (від 1945 року), в 1950 році організував та до 1964 року очолював Український науково-дослідний інститут нейрохірургії, створив новий напрям у розробці проблем внутрішньочерепного тиску та набряку мозку. Засновник української наукової школи академік Андрій Петрович Ромоданов (1920–1993) (рис. 42) народився у Лубнах Полтавської губернії, в 1942 році закінчив Київський медичний інститут (евакуйований у той час у Челябінськ), в 1949–1950 рр. обіймав посаду завідувача відділення Київського інституту психоневрології, від 1950 року працював

у Київському інституті нейрохірургії (з 1964 року — на посаді директора), організував першу в країні кафедру реабілітації невролого-нейрохірургічних хворих Київського інституту вдосконалення лікарів.

Висновки

На завершення відзначимо, що першочерговим завданням, що стоїть перед істориками медицини, є увічнення пам'яті видатних українських лікарів і вчених. Вивчення неврології обов'язково включає поглиблене знайомство з її історією. Наш співвітчизник, уродженець міста Дубоссар Тираспольського повіту Херсонської губернії Микола Васильович Скліфосовський (1836–1904) (рис. 43) казав: «Народ, який вміє шанувати пам'ять своїх великих пращурів, має право спокійно дивитися у майбутнє», а англієць Оскар Вайлд (1854–1900) стверджував: «Єдиний наш борг перед історією — це постійно її переписувати». На превеликий жаль, поки що пам'ять про знаменитих неврологів минулого недостатньо відзначена випуском нумізматики продукції, тому в майбутньому сподіваємося на планомірний підхід до цієї справи, на цілеспрямовану пропаганду досягнень неврології та нейрохірургії засобами екзонумії, що подає наочний приклад для вивчення історії захворювань нервової системи, сприяє підвищенню рівня освіченості лікарів. Ми розраховуємо на появу нових цікавих матеріалів про такі малі форми образотворчого мистецтва.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, при цьому автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагороди.

Інформація про внесок кожного співавтора: *Синяченко О.В.* — збір нумізматичного матеріалу і написання тексту; *Єрмолаєва М.В.* — дизайн і концепція дослідження; *Верзілов С.М.* — аналіз даних літератури за проблемою; *Лівенцова К.В.* — підготовка ілюстрацій; *Синяченко Т.Ю.* — збір нумізматичного матеріалу, комп'ютерна графіка; *Верзілова С.Ф.* — збір нумізматичного матеріалу.

Список літератури

1. Vanzan A. *Neuropsychiatry in the Islamic world of the Middle Ages. Med. Secoli.* 1995. № 7(1). P. 109-20.
2. Broussolle E., Poirier J., Clarac F., Barbara J.G. *Figures and institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part III: neurology. Rev. Neurol.* 2012. № 168(4). P. 301-20. DOI: 10.1016/j.neurol.2011.10.006.
3. Karim S.K., Amin O.S.M., Karim S.K., Amin O.S.M. *Stroke in Ancient Mesopotamia. Med. Arch.* 2018. № 72(6). P. 449-52. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.449-452.
4. Karenberg A., Hort I. *Medieval descriptions and doctrines of stroke: preliminary analysis of select sources. Part II: between Galenism and Aristotelism — Islamic theories of apoplexy (800–1200). J. Hist. Neurosci.* 1998. № 7(3). P. 174-85. DOI: 10.1076/jhin.7.3.174.1858.
5. Mosavat S.H., Marzban M., Bahrami M., Parvizi M.M., Hajimonfarednejad M. *Sexual headache from view point of Avicenna and*

traditional Persian medicine. *Neurol. Sci.* 2017. № 38(1). P. 193-6. DOI: 10.1007/s10072-016-2741-4.

6. Moog F.P., Karenberg A. The death of emperor Valentine I in the descriptions of Ammianus Marcellinus and other authors. *Wurzburg. Medizinhist. Mitt.* 2003. № 22. P. 113-34.

7. Iniesta I. Neurology and literature. *Neurologia.* 2010. № 25(8). P. 507-14.

8. Zagvazdin Y. Meningitis, a whirlpool of death: literary reflections and Russian cultural beliefs. *Prog. Brain Res.* 2013. № 206. P. 35-58. DOI: 10.1016/B978-0-444-63364-4.00019-3.

9. Kunzmann R. The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2014. № 156(1). P. 13-6. DOI: 10.1024/0036-7281/a000541.

10. Pearn J. Enduring biographic heritage — medical numismatics. *J. Med. Biogr.* 2019. № 27(2). P. 108-15. DOI: 10.1177/0967772016676784.

11. Mayer R. The history of a medal. *Rev. Med. Brux.* 2011. № 32(6). P. 553-9.

12. Popkin R.J. Medicine in numismatics. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1961. № 113. P. 657-60. DOI: 10.1056/NEJM196408062710611.

13. Iniesta I. On the origin of Ammon's horn. *Neurologia.* 2014. № 29(8). P. 490-6. DOI: 10.1016/j.nrl.2012.03.015.

14. Cruz Hermida J. Women the thought and works of Cajal (re-membrances on the 100th anniversary of the Nobel Prize Award). *An. R. Acad. Nac. Med.* 2006. № 123(3). P. 689-710.

15. Di Ieva A., Gaetani P., Matula C., Sherif C., Skopec M., Tschabitscher M. Berengario da Carpi: a pioneer in neurotraumatology. *J. Neurosurg.* 2011. № 114(5). P. 1461-70. DOI: 10.3171/2010.10.JNS101331.

16. Collado-Vázquez S., Carrillo J.M. Cranial trepanation in the Egyptian. *Neurologia.* 2014. № 29(7). P. 433-40. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.05.012.

17. Papagrigorakis M.J., Toulas P., Tsilivakos M.G., Kousoulis A.A., Skorda D., Orfanidis G. Neurosurgery during the Bronze Age: a skull trepanation in 1900 BC Greece. *World Neurosurg.* 2014. № 81(2). P. 431-5. DOI: 10.1016/j.wneu.2013.01.044.

18. Chang A., Lad E.M., Lad S.P. Hippocrates' influence on the origins of neurosurgery. *Neurosurg. Focus.* 2007. № 23(1). P. 9. DOI: 10.3171/foc.2007.23.1.9.

19. Dimopoulos V.G., Kapsalakis I.Z., Fountas K.N. Skull morphology and its neurosurgical implications in the Hippocratic era. *Neurosurg. Focus.* 2007. № 23(1). P. 10. DOI: 10.3171/foc.2007.23.1.10.

20. Hobert L., Binello E. Trepanation in Ancient China. *World Neurosurg.* 2017. № 101(1). P. 451-6. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.10.051.

21. Riccomi G., Fornaciari G., Vitiello A., Bini A., Caramella D., Giuffra V. Trepanation to treat a head wound: A case of neurosurgery from 13th-century Tuscany. *World Neurosurg.* 2017. № 104. P. 9-13. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.160.

22. Mazzola R.F., Mazzola I.C. Treatise on skull fractures by Berengario da Carpi (1460–1530). *J. Craniofac. Surg.* 2009. № 20(6). P. 1981-4. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181bd2ddc.

23. Barbara J.G., Broussolle E., Poirier J., Clarac F. Figures and institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part II: Neurophysiology. *Rev. Neurol.* 2012. № 168(2). P. 106-15. DOI: 10.1016/j.neurol.2011.07.015.

Отримано/Received 13.10.2020

Рецензовано/Revised 22.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.10.2020 ■

Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Верзилов С.Н., Ливенцова Е.В., Синяченко Т.Ю., Верзилова С.Ф.
Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Неврология Украины в зеркале экзонумии

Резюме. Целью работы был анализ истории неврологии Украины по материалам экзонумии. Экзонумия (форма медальерного изобразительного искусства) — отрасль исторической науки нумизматики (от латинского *numisma* — «монета»), которая зародилась в XIX веке и стала тесно связанной с экономикой, политикой, культурой и правом, включает тематическое изучение медалей и плакет. Медаль стала прообразом памятной (мемориальной) монеты. В данной работе представлен каталог 43 нумизматических материалов (медалей), в том числе некоторых уникальных, впервые приведенных, упоминаются краткие биографии медиков (21 персона), внесших неоценимый вклад в формирование этой

научной дисциплины. К большому сожалению, пока память о знаменитых врачах прошлого недостаточно отмечена выпуском нумизматической продукции, поэтому в будущем надеемся на планомерный подход к этому делу, на целенаправленную пропаганду достижений неврологии средствами нумизматики (экзонумии), которая подает наглядный пример для изучения истории медицины, способствует повышению уровня образованности врачей. Авторы рассчитывают на появление новых интересных материалов о таких малых формах изобразительного искусства.

Ключевые слова: медицина; неврология; история; нумизматика; экзонумия

O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaeva, S.M. Verzilov, K.V. Liventsova, T.Yu. Syniachenko, S.F. Verzilova
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Neurology of Ukraine in the mirror of exonomia

Abstract. The main goal was to analyze the history of neurology of Ukraine using exonomia materials. Exonomia (a form of medallic educational art) is a branch of historical science numismatics (from the Latin *numisma* — coin), which originated in the 19th century and became closely related to economics, politics, culture and law; it includes the thematic study of medals and plaques. The medal became the prototype of a commemorative (memorial) coin. This work presents a catalogue of 43 numismatic materials (medals), including some unique ones, presented for the first time, brief biographies of physicians (21 persons) who have made an invaluable

contribution to the formation of this scientific discipline. Unfortunately, for now the memory of famous doctors of the past has not been sufficiently marked by the release of numismatic (exonomia) products, so in the future we hope for a systematic approach to this matter, for the purposeful promotion of the achievements of neurology by meaning of numismatics, which provides an illustrative example for studying the history of medicine, contributes to an increase in the level of education of doctors. The authors expect the appearance of new interesting materials of such small forms of art.

Keywords: medicine; neurology; history; numismatics; exonomia

Славень неврології

(Слова, аранжування О.П. Онопрієнка, музика В.І. Лемського)

Неврологія, неврологія!
Я твій слуга, я тобі слугую,
Дякую тобі! / Двічі
Тебе благаю, Богине моя!

Неврологія, неврологія,
Сила твоя могутня / Двічі
Бранців визволяти! / Двічі

Неврологія, неврологія,
Ти увінчуєш знаннями, / Двічі
Ти піклуєшся про мене!

Неврологія, неврологія,
Ти — мистецтво моє святе! / Двічі
Славлю я тебе! / Двічі

Неврологія! Неврологія!
Неврологія — це майбутнє,
Найвідданість непорушна
Сяє на нашому шляху!

СЛАВЕНЬ НЕВРОЛОГІЇ

Автор – Володимир Лемський

♩ = 72

УТОЧНІСТО, ХОДЮЮ.

F Bm F F7 Bm

let ring let ring let ring

0 2 0 0 0 1 3 1 0 0

2 3 5 5 3 6 8 1 3 2 5 5

F C F

0 0 2 2 3 3 2 2 0 0 2 2 3 3

0 0 3 3 0 3 3 7 2 3 3 0 0

НЕВ - РО - ЛЮ - Ш - Я Я

F

3 3 2 0 3 3 2 2

ТВІЙ СЛУ - ГА Я ТВІЙ СЛУ - ГА. ТИ БО - ГИ - НЯ МОЯ.

1 2 0 0 2 0 2 2 0 3 0 2

2 5 2 5 2 0 2 2 3 0 2

ТИ БО - ГИ - НЯ МОЯ. НЕВРО - ЛО - ГІ - Я, НЕВРОЛО - ГІ - Я.

0 2 2 0 1 0 2

3 3 5 0 8 2 3

НЕВРОЛО - ГІ

12

2 3 3 0 3 1 0 2

3 3 3 0 3 4 3 3

Усі права зареєстровані. Жодна частина «Славня неврології» в будь-якій формі не може бути відтворена, перероблена (включно з нотами, мелодією) без письмового дозволу авторів. Автори є власниками авторського права. Звертайтеся за дозволом: aroneurology@ukr.net.

Связь уровня холестерина с сердечно-сосудистой патологией

Пока нет достоверных доказательств того, что высокие уровни общего или «плохого» холестерина вызывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). К такому выводу пришли 17 профессоров из разных стран, проанализировав медицинские истории 1,3 млн человек. Для этого исследователи использовали данные трех уже существующих обзоров исследований, посвященных статинам и повышенному уровню холестерина применительно к рискам ССЗ.

Статины назначаются миллионам человек, в том числе тем, у кого не было ни инфарктов, ни инсультов.

Также авторы нового «обзора обзоров» утверждают, что, согласно их расчетам, использование статинов (эти препараты снижают уровень холестерина) представляет собой сомнительную пользу в контексте первичной профилактики ССЗ.

По мнению Шерифа Султана (Sherif Sultan), профессора Международного общества сосудистой хирургии (International Society for Vascular Surgery), миллионы людей по всему миру, в том числе те, у кого в анамнезе нет болезней сердца, принимают статины. Профессор Ш. Султан выразил обеспокоенность появлением рекламы препаратов для дальнейшего снижения уровня липопротеинов низкой плотности (того самого «плохого» холестерина). В то же время самое масштабное из существующих исследование эволокумаба (evolocumab) было прекращено досрочно, через 2,2 года после старта. При этом показатели смертности от ССЗ и общей смертности в экспериментальной группе несколько превысили аналогичные значения в контрольной.

Статья опубликована онлайн в журнале «Expert Review of Clinical Pharmacology» 2018 г. Материал основан на анализе историй болезни, использовавшихся в

клинических исследованиях. Анализ проводился в поисках ответов на целый ряд вопросов, в том числе на вопрос о способности липопротеинов низкой плотности вызывать ССЗ.

Утверждается, что высокие уровни «плохого» холестерина как у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией, так и в популяции в целом связаны с риском развития болезней сердечно-сосудистой системы.

Связи между уровнем общего холестерина и атеросклерозом найдено не было, а в четырех исследованиях было подтверждено также отсутствие связи между «плохим» холестерином и атеросклеротическим поражением сосудов. Более того, оказалось, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и пониженными показателями липопротеинов низкой плотности существенно выше риск развития инфекционных заболеваний и рака. Последнее утверждение справедливо и в отношении здоровых людей с низким уровнем «плохого» холестерина.

Авторы полагают, что свидетельства пользы от применения статинов практически исчезли с появлением новых законов, обязывающих публиковать все результаты клинических исследований. Исследователи также отмечают, что вне зависимости от того, снижают ли статины риск развития ССЗ, использование этих препаратов в 12 европейских странах в период между 2000 и 2012 гг. не привело к снижению смертности.

Гипотеза о способности высоких концентраций общего холестерина и липопротеинов низкой плотности вызывать атеросклероз и ССЗ, а также о самом «плохом» холестерине требует достоверных доказательств в контексте общей продолжительности жизни.

Источник: www.neuroscientist.com ■

Почему полезно спать на левом боку

Принято считать, что человеку не нужно спать на левом боку, так как это вредно для сердца. Однако ученые из Германии назвали причины того, почему сон именно в этом положении пойдет на пользу здоровью.

Профилактика изжоги. Положение на левом боку заставляет желудочный сок оставаться в желудке, а не выталкивает его в пищевод. А сон на правом боку оказывает противоположное воздействие, что может стать причиной изжоги. Особенно полезно спать на левом боку после употребления острой пищи.

Защита от храпа. Когда мы спим на спине, мышцы языка и горла как бы соприкасаются с глоткой, что вызывает самые разные неприятные звуки при прохождении воздуха. Во время сна на левом боку эти мышцы перемещаются в нейтральную позицию, что предотвращает храп.

Улучшение пищеварения. Сон на левом боку облегчает движение отходов пищеварения из тонко-

го кишечника в толстый. В результате пищеварение улучшается.

Здоровая лимфатическая система. В этом положении организм получает достаточное количество времени для удаления токсинов, отходов и лимфатической жидкости. Дело в том, что левая сторона лимфатической системы нашего тела является главной, и именно в этой позе мы стимулируем ее очистку.

Улучшение кровообращения. Лежать на левом боку полезно для беременных, так как в этом положении оптимизируется приток крови к плоду, сердцу и почкам. А поскольку кровообращение улучшается, то сон на левом боку полезен для пациентов с варикозным расширением вен.

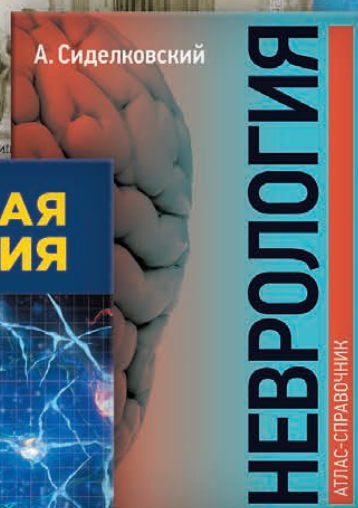
Подготовил И. Евтушенко
по материалам Интернета ■



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

АКТОВЕГІН ПРАЦЮЄ ДЛЯ ЖИТТЯ КЛІТИН*



Зображення упаковки носить ілюстративний характер.

*мається на увазі, що Актовегін підвищує виживання клітин в умовах ішемії.
Buchmayer F, Pleiner J, Emlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 80-88.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.
Діюча речовина. Депротейнізований гемодериват із крові телят у вигляді Актовегін концентрату. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції; лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка); лікування діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та

мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. В рамках 6-місячного подвійного сліпого, рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження з оцінкою безпеки та ефективності 567 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з симптоматичною діабетичною дистальною полінейропатією отримували 20 внутрішньовенних інфузій препарату Актовегін (2000 мг/добу) (n = 281) або плацебо (n = 286) один раз на добу впродовж 20-36 днів, після чого отримували по 3 таблетки препарату Актовегін (1800 мг/добу) або плацебо три рази на добу впродовж 140 днів. При застосуванні препарату Актовегін спостерігався кращий ефект порівняно з плацебо згідно з оцінкою кінцевої точки за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS), включаючи позитивні нейропатичні больові симптоми, печіння, парестезію та оніміння стоп чи ніг, зменшувались порушення вібраційної чутливості та поліпшувалась якість життя пацієнтів. Між групою лікування та контрольною групою не було виявлено значущих відмінностей у розподілі небажаних явищ. **Побічні реакції.** Можливе виникнення анафілактичних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи

алергічні реакції, анафілактичні та анафілатоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП. М03 України: №UA/11232/01/01, №UA/16098/01/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Takeda GmbH, Німеччина (таблетки, вкриті оболонкою) або Takeda Австрія GmbH, Австрія (розчин для ін'єкцій)).

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Тakeda Україна» за тел. +380 44 390 09 09. ТОВ «Тakeda Україна», 03110, Київ, вул. Солом'янська, 11, БЦ Elevan, 2-й поверх, тел. +380 44 390 09 09, факс: +380 44 390 29 29 www.takeda.ua UA/AVG/0520/0027

